

Aus der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. D. K. Bartsch

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**„Aufdeckung von inzidentellen extrapankreatischen Läsionen  
bei Hochrisikopersonen im Rahmen des  
Früherkennungsprogrammes der nationalen Fallsammlung  
familiäres Pankreaskarzinom (FaPaCa)“**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Catherine Brückner

aus Fulda

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
20.04.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. D. Bartsch

1. Korreferent: Herr PD Dr. T. Wiśniowski

*Meiner Familie gewidmet,  
insbesondere meinen Eltern.*

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sind Bestandteil der Publikation:

**„Incidental findings in pancreas screening programs for high-risk individuals: Results from three European expert centers“**

veröffentlicht von:

Ibrahim, Isaura S.; **Brückner, Catherine**; Carrato, Alfredo; Earl, Julie; Inderson, Akin; Vos Tot Nederveen Cappel, Wouter H. de; Mintziras, Ioannis; Matthäi, Elvira; Figiel, Jens; Wasser, Martin; Moreau, Hans; Bonsing, Bert; Slater, Emily P.; Bartsch, Detlef K.; Vasen, Hans Fa

publiziert im:

United European Gastroenterology Journal, Jahrgang 7, Heft 5, S. 682–688

DOI: 10.1177/2050640619841989

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	10
1. Einleitung.....	11
1.1. Familiäres Pankreaskarzinom.....	11
1.1.1. Epidemiologie.....	11
1.1.2. Hereditäre Ursachen für die Entstehung von Pankreaskarzinomen ..	12
1.1.3. Genetische Grundlagen des FPC.....	14
1.2. Screening auf familiäre Pankreaskarzinomerkrankungen.....	17
1.2.1. Nationale Fallsammlung familiäres Pankreaskarzinom (FaPaCa).....	17
1.2.2. Geeignete Teilnehmer.....	17
1.2.3. Internationale Empfehlungen für die Durchführung eines Früherkennungsprogrammes.....	19
1.3. Inzidentelle Läsionen.....	21
1.3.1. Definition Inzidentalom.....	21
1.3.2. Inzidentelle Läsionen in Screeninguntersuchungen.....	21
1.4. Zielsetzung.....	22
2. Material und Methoden.....	23
2.1. Beschreibung des Teilnehmerkollektivs.....	23
2.2. Untersuchungsmethoden.....	24
2.2.1. Studienprotokolle des Früherkennungsprogrammes.....	24
2.2.2. MRT und MRCP.....	26
2.2.3. Endosonografie (EUS).....	26

2.3. Datenerfassung .....	27
2.4. Statistische Auswertung .....	28
3. Ergebnisse .....	29
3.1. Allgemeine Daten der Teilnehmer .....	29
3.2. Diagnostizierte benigne extrapankreatische Befunde .....	33
3.2.1. Beispielhafte MRT-Bilder benigner Zufallsbefunde .....	35
3.2.2. Zusammenhang mit dem Teilnehmeralter .....	38
3.2.3. Zusammenhang mit dem Teilnehmergeschlecht .....	39
3.2.4. Zusammenhang mit der Anzahl erkrankter Familienmitglieder .....	40
3.3. Zusätzliche Bildgebung .....	41
3.4. Malignome .....	42
3.5. Operationen .....	47
4. Diskussion .....	50
4.1. Entität und Prävalenz von Inzidentalomen .....	50
4.2. Nierenzysten und Hiatushernien .....	51
4.3. Prävalenz von Leberzysten .....	52
4.4. Entdeckung von malignen Inzidentalomen .....	53
4.5. Klinisches Management von Inzidentalomen .....	55
4.6. Psychologische Konsequenzen der Entdeckung von Inzidentalomen .....	56
4.7. Stärken und Grenzen der Studie .....	57
5. Zusammenfassung .....	59
6. Summary .....	60
7. Literaturverzeichnis .....	62
8. Anhang .....	78

8.1.	PDF der zugehörigen Publikation.....	78
8.2.	Verzeichnis der akademischen LehrerInnen .....	85
8.4.	Danksagung .....	86

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACR	American College of Radiology
AEG	adenocarcinoma of esophagogastric junction / Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs
APC	Adenomatöse-polypsis-coli-Protein
ATM	Ataxia teleangiectatica mutated gene
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2, Tumorsuppressorgen
BWK	Brustwirbelkörper
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CAPS	International Cancer of the Pancreas Screening
CDKN2A	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
ED	Erstdiagnose
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EUROPAC	European Registry of Hereditary Pancreatitis and Familial Pancreatic Cancer
EUS	Endosonografischer Ultraschall
FAMMM	familial atypical multiple mole melanoma syndrome/familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanomsyndrom
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FaPaCa	nationale Fallsammlung familiäres Pankreaskarzinom (Deutschland)
FDR	first degree relative / Verwandter Ersten Grades
FNAC	Feinnadelaspirationszytologie
FNH	fokale noduläre Hyperplasie



FPC	familial pancreatic cancer / Familiäres Pankreaskarzinom
GERD	gastroesophageal reflux disease/ Gastroösophageale Refluxkrankheit
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HBOC	hereditary breast-ovarian cancer / familiärer Brust- und Eierstockkrebs
HNPCC	hereditary nonpolyposis colorectal cancer / hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
HRI	High-Risk-Individuen
HRP	Hochrisikoperson
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IFC	Incidental Findings Committee
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
IPMN	intraduktale papilläre muzinöse Neoplasie
LWK	Lendenwirbelkörper
MALT	mucosa associated lymphoid tissue / Schleimhaut-assoziiertes lymphoides Gewebe
MLH/MSH	DNA-Mismatch-Repair-Proteine
MRT	Magnetresonanztomografie
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NFPTR	National Familial Pancreas Tumor Registry (USA)
OR	Odds Ratio
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PanIN	pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PDAC	pancreatic ductal adenocarcinoma / Duktales Adenokarzinom des Pankreas
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PRSS1	Trypsin 1 / kationisches Trypsinogen
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage

RKI	Robert Koch Institut
SPINK1	Serin-Protease-Inhibitor Kazal-Typ 1
STK11	Serin / Threonin-Kinase 11
UICC	Union for International Cancer Control

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienprotokoll 1 (modifiziert nach Langer et al. 2009 und Schneider et al. 2011) .....	25
Abbildung 2: Studienprotokoll 2 (modifiziert nach Langer et al. 2009, Schneider et al. 2011 und Bartsch et al. 2016).....	25
Abbildung 3: Histogramm des Alters bei der ersten Screeninguntersuchung.....	29
Abbildung 4: Histogramm des Alters bei der letzten Screeninguntersuchung .....	30
Abbildung 5: Verhältnis von Studienteilnehmern aus FPC-Familien zu Teilnehmern mit prädisponierenden Keimbahnmutationen .....	31
Abbildung 6: Histogramm der Anzahl der betroffenen Familienmitglieder .....	32
Abbildung 7: Anzahl der Untersuchungen (MRT und EUS).....	32
Abbildung 8: Leberzyste im Segment 4 im MRT einer 45-jährigen HRP (T1-Wichtung mit Kontrastmittel) .....	35
Abbildung 9: Kleine subkapsuläre Leberzyste im Segment 7 einer 43-jährigen HRP (links: T1-Wichtung nativ, mittig: T1-Wichtung mit Kontrastmittel, rechts: T2-Wichtung) .....	36
Abbildung 10: Leberhämangiom im Segment 6 einer 66-jährigen HRP (links: T2-Wichtung, mittig und rechts: T1-Wichtung mit Kontrastmittel) ...	36
Abbildung 11: Kortikale Nierenzyste der rechten Niere im MRT einer 62-jährigen HRP (T1-Wichtung mit Kontrastmittel).....	36
Abbildung 12: Kortikale Nierenzyste der rechten Niere im MRT eines 50-jährigen Mannes (links: T1-Wichtung mit Kontrastmittel, rechts: T2-Wichtung) .....	37
Abbildung 13: Kortikale und medulläre Nierenzysten der rechten und linken Niere in verschiedenen HRP (alle: T1-Wichtung mit Kontrastmittel) .....	37
Abbildung 14: HRP mit Nierenzyste(n) nach Alter und Geschlecht .....	39

Abbildung 15: HRP mit Hiatushernie nach Alter und Geschlecht .....	39
Abbildung 16: Großes Leberhämangiom vom Typ Ib im Segment 8 einer 62-jährigen HRP, ca. 53x50mm groß, im Verlauf größenkonstant (links: T2-Wichtung nativ, rechts: T1-Wichtung nativ).....	41
Abbildung 17: Ossäre Metastasen des rechten Os ilium eines vorbekannten Mamma-Karzinoms einer 55-jährigen HRP (links: T1-gewichteter Transversalschnitt mit Kontrastmittel, rechts: T2-gewichteter Koronarschnitt) .....	42
Abbildung 18: Lebermetastasen multipler Lebersegmente eines metastasierten Mamma-Karzinoms einer 47-jährigen HRP (links: T2-Wichtung nativ, rechts: T1-Wichtung nativ) .....	44
Abbildung 19: Multiple Ossäre Metastasen eines vorbekannten Mamma-Karzinoms einer 47-jährigen HRP (links:T2-gewichteter Koronarschnitt, rechts: T1-gewichtete Transversalschnitte mit Kontrastmittel) .....	44
Abbildung 20: Nierenzellkarzinom der linken Niere eines 52-jährigen Mannes (oben links: T2-Wichtung haste, oben rechts: T1-Wichtung nativ, unten links: T1-Wichtung mit Kontrastmittel, unten rechts: Koronarschnitt, T2-Wichtung) .....	45
Abbildung 21: Onkozytom der rechten Niere einer 45-jährigen HRP (links: T2- Wichtung, rechts: T1-Wichtung mit Kontrastmittel) .....	49

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Szenarien für das hereditäre Pankreaskarzinom (modifiziert nach Bartsch et al. 2012) .....	14
Tabelle 2: Alter und Geschlecht der HRP bei der ersten und letzten Teilnahme am Früherkennungsprogramm .....	30
Tabelle 3: Gefundene extrapankreatische Läsionen benignen Charakters bei HRP .....	34
Tabelle 4: Anzahl der HRP mit Inzidentalomen nach Alter, Geschlecht und betroffenen Familienmitgliedern .....	35
Tabelle 5: Berechnungen für die Befunde Nierenzyste(n) und Hiatushernien .....	38
Tabelle 6: Test auf Korrelation zwischen Befund und Alter, Geschlecht oder Anzahl der erkrankten Verwandten .....	40
Tabelle 7: Während des Screenings in HRP entdeckte Malignomerkrankungen (modifiziert nach Ibrahim et al. 2018) .....	46
Tabelle 8: Notwendige operative Interventionen bei HRP .....	47

# **1. Einleitung**

## **1.1. Familiäres Pankreaskarzinom**

### **1.1.1. Epidemiologie**

Das duktale Pankreaskarzinom (PDAC) gehört zu den hochmalignen Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes. In Deutschland weist es mit einer relativen 5-Jahren-Überlebensrate von 9 Prozent (Stand 2016) eine der schlechtesten Prognosen aller Krebserkrankungen auf und steht bei beiden Geschlechtern an vierter Stelle der Krebstodesursachen. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland laut Robert-Koch-Institut (RKI, Zentrum für Krebsregisterdaten) 18370 Menschen neu an Bauchspeicheldrüsenkrebs (ICD-10 C25). Hierbei waren Männer und Frauen (9180;9190) gleich häufig betroffen und verstarben auch etwa gleich häufig daran (9008;9044). Seit Ende der 1990er Jahre ist zu beobachten, dass insbesondere bei Frauen sowohl die Erkrankungs- als auch die Sterberate leicht angestiegen ist. Nicht zuletzt durch die demografische Entwicklung rechnet das RKI in der Zukunft mit einer weiteren Zunahme der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für beide Geschlechter. Als wichtigster bekannter Risikofaktor gilt Tabakrauchen inklusive Passivrauchen, auch Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 sowie hoher Alkoholkonsum spielen eine Rolle. Auch Patienten mit chronischer Pankreatitis weisen ein erhöhtes Risiko auf, an einem PDAC zu erkranken (Kaatsch et al., 2017; Koch-Institut & Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland e.V., 2019; [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de)). Die beste Überlebenschance besteht in der frühen Entdeckung des Tumors, das heißt, wenn er noch resektabel ist. Allerdings zeigen die meisten Patienten im Frühstadium der Erkrankung noch keine Symptome und nur bei etwa 20% aller Betroffenen wird das PDAC in einem operablen Stadium diagnostiziert. Das einzige charakteristische Symptom ist ein schmerzloser Ikterus, dazu kommen unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Rückenschmerzen und generelles Unwohlsein/Malaise (Poruk et al., 2013).

Ende der 1970er Jahre wurde man auf die Häufung der Erkrankung in bestimmten Familien aufmerksam, welche auf eine erbliche Veranlagung hinwies (Ehrenthal et al., 1987; MacDermott & Kramer, 1973; Reimer et al., 1977). In darauffolgenden Fall-Kontroll-Studien wurde geschätzt, dass bis zu 10% der PDAC familiären Ursprungs seien (Del Chiaro et al., 2007; Hruban et al., 1998; Hruban et al., 2010; Lynch et al., 1990). Eine im Jahr 2004 in Marburg durchgeführte prospektive Kohortenstudie konnte jedoch zeigen, dass in Deutschland maximal 1,1 bis 3,5% der PDAC familiär gehäuft auftreten und damit potentiell auf einer hereditären Prädisposition beruhen (Bartsch et al., 2004). Insgesamt lässt sich sagen, dass das familiäre Pankreaskarzinom (FPC) zwar eine sehr seltene Erkrankung darstellt, jedoch mit ungefähr 75% für den Hauptteil der hereditären PDAC-Erkrankungen verantwortlich ist (Bartsch et al., 2012).

### **1.1.2. Hereditäre Ursachen für die Entstehung von Pankreaskarzinomen**

Es gibt insgesamt drei klinische Szenarien für die Entstehung eines hereditären PDAC.

Das erste davon stellt das FPC dar, welches mit ungefähr 75% den Hauptteil der hereditären PDAC-Erkrankungen ausmacht. Heutzutage wird das FPC definiert als „exokrines Pankreaskarzinom in Familien mit mindestens zwei betroffenen erstgradig Verwandten, welches nicht die Kriterien anderer erblicher Tumorsyndrome mit erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko (...) erfüllt“ (Bartsch et al., 2012). In der Literatur wird der Begriff familiäres Pankreaskarzinom jedoch auch in Einzelfällen für Familien verwendet, in denen mehr als drei Familienmitglieder unabhängig vom Verwandtschaftsgrad betroffen sind (Brand et al., 2007; Hruban et al., 1999). Auch die Teilnahme an einem Früherkennungsprogramm zur Entdeckung erblicher PDAC wird für Personen mit drei betroffenen Verwandten unabhängig vom Verwandtschaftsgrad empfohlen (Canto et al., 2013; Goggins et al., 2020). Es wird vermutet, dass die Erkrankung einem autosomal dominanten Erbgang folgt (Klein et al., 2002; Lynch et al., 1990; Schneider et al., 2011). Außerdem zeigten Studien der FaPaCa- und EUROPAC-Register (McFaul et al., 2006; Schneider et al., 2011),

dass das Erkrankungsalter von Generation zu Generation jünger wird, was als Antizipation bezeichnet wird. Beobachtet wurde hier, dass Nachkommen erkrankter Personen die Krankheit etwa 10 Jahre vor ihrem betroffenen Elternteil entwickeln.

Das zweite Szenario sind andere hereditäre Tumorsyndrome, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines PDAC einhergehen. Dazu gehören das Peutz-Jeghers-Syndrom, das FAMMM-Syndrom (familiäre atypische multiple Melanome), die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Lynch-Syndrom (HNPCC/hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom), Ataxia teleangiectasia und familiärer Brust- und Eierstockkrebs (HBOC) (Bartsch, 2003; Bartsch et al., 2004; Bartsch et al., 2012). Diese Tumorsyndrome werden zusammen genommen für 15-20% der hereditären PDAC verantwortlich gemacht (Bartsch et al., 2012; Hruban et al., 2010).

Das dritte klinische Szenario stellen hereditäre Erkrankungen des Pankreas, die mit einer chronischen Entzündung des Pankreas assoziiert sind, dar. Diese sind für etwa 5% der PDAC ursächlich. Hierzu gehören die Zystische Fibrose und die hereditäre Pankreatitis (Bartsch et al., 2012). Bei der autosomal-dominant vererbten hereditären Pankreatitis handelt es sich um Mutationen des kationischen Trypsinogen *PRSS1* bzw. seltener des Serin-Protease-Inhibitors *SPINK1* (Whitcomb et al., 1996; Witt et al., 2000). Personen mit dieser Keimbahnmutation haben ein Lebenszeitrisko von etwa 40%, ein PDAC zu entwickeln (Lowenfels et al., 1997). Bei Patienten mit Zystischer Fibrose, einer Mutation des *CFTR*-Gens, hingegen übersteigt das PDAC-Lebenszeitrisko nicht die 5%-Marke und ist somit eher leicht erhöht (Bartsch et al., 2012; Maisonneuve et al., 2007).



Tabelle 1: Klinische Szenarien für das hereditäre Pankreaskarzinom (modifiziert nach Bartsch et al. 2012)

Szenario	Gen	Karzinomrisiko in %
<b>FPC-Syndrom (~75%)</b>	BRCA2, PALB2, ATM	>40
<b>Tumorsyndrome (~20%)</b>		
• Peutz-Jeghers-Syndrom	STK11	36
• FAMMM	CDKN2A	17
• HBOC	BRCA1/2, PALB2	3-8
• Lynch-Syndrom/HNPCC	MLH1, MSH2	<5
• FAP	APC	<5
• Ataxia teleangiectasia	ATM	<5
<b>Chronische Entzündungssyndrome des Pankreas (~5%)</b>		
• Hereditäre Pankreatitis	PRSS1, SPINK1	40
• Zystische Fibrose	CFTR	<5
<b>FAMMM</b> =familial atypical multiple mole melanoma syndrome / familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanomsyndrom; <b>HBOC</b> = hereditary breast-ovarian cancer / familiärer Brust- und Eierstockkrebs; <b>HNPCC</b> = hereditary nonpolyposis colorectal cancer / hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom; <b>FAP</b> = familiäre adenomatöse Polyposis; <b>FPC</b> = familial pancreatic cancer / familiäres Pankreaskarzinom		

### 1.1.3. Genetische Grundlagen des FPC

Der Genlocus, mit welchem die Erkrankung des FPC vererbt wird, ist bis heute unbekannt, wenngleich eine Studie aus dem Jahr 2002 die Existenz eines seltenen Hauptgens vermutet, mit dem die Krankheit einhergeht (Klein et al., 2002). Verschiedene Mutationen der im folgenden Abschnitt beschriebenen Gene wurden bei FPC-Familien nachgewiesen.

Eberle et al. (Eberle et al., 2002) stellten 2002 für den Stammbaum einer großen amerikanischen FPC-Familie einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Krankheit und dem Chromosom 4q32-43 her. Eine darauffolgende Studie an derselben Familie (Pogue-Geile et al., 2006) beschäftigte sich mit dem auf diesem Genlocus lokalisierten *PALLD*-Gen, welches für das Protein Palladin codiert. Es wurde angenommen, dass eine Mutation in diesem Gen (Pro239Ser) ein möglicher Auslöser für das FPC sein könnte. In anderen Familien ließ sich dieses Ergebnis jedoch nicht reproduzieren, sodass es unwahrscheinlich ist, dass dieser

Locus für die Mehrheit der familiären Pankreaskarzinome in Europa verantwortlich ist (Earl et al., 2006; Klein et al., 2009; Slater et al., 2007; Zhan et al., 2018).

Auch die Rolle von *CDKN2A*-Mutationen (inklusive Mutationen des *p16<sup>INK4a</sup>*-Tumorsuppressorgens) bei der Entstehung von FPC wurde diskutiert. Dabei wiesen vor allem Ergebnisse aus deutschen Studien (Bartsch et al., 2002; Slater, Langer, Fendrich et al., 2010) darauf hin, dass *CDKN2A*-Mutationen selten in FPC-Familien auftreten, die nicht auch eine familiäre Häufung von Melanomen (FAMMM = familial atypical multiple mole melanoma; pancreatic cancer melanoma syndrome) aufweisen. Patienten mit diesem autosomal dominant vererbten Syndrom haben ein geschätztes Lebenszeitrisiko von 17% für die Entwicklung eines PDAC (Vasen et al., 2000). Ergebnisse anderer Studien wiesen jedoch darauf hin, dass auch eine nicht vernachlässigbare Zahl von *CDKN2A*-Mutationen in PDAC-Patienten nachweisbar war, welche keine persönliche oder familiäre positive Melanomanamnese boten (Zhen et al., 2015). Ibrahim et al. vermuten, dass, trotz Häufung der PDAC-Fälle in *CDKN2A*-Mutationsträgern, „der Prozess der Karzinogenese [...] ein anderer als der beim FPC sein könnte“ (Ibrahim et al., 2018, p. 552).

Träger von Mutationen der Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2* weisen ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhtes Risiko von Mamma- und Ovarialkarzinomen (HBOC = hereditary breast-ovarian cancer, familiärer Brust- und Eierstockkrebs) auf (Struewing et al., 1997). Allerdings zeigten diverse Studien, dass diese Mutationen nicht nur mit Brust- und Eierstockkrebs assoziiert sind, sondern auch mit einem häufigeren Auftreten weiterer Krebserkrankungen, unter anderem auch dem PDAC, einhergehen (Moran et al., 2012; The Breast Cancer Linkage Consortium, 1999; van Asperen et al., 2005). Van Asperen et al. (van Asperen et al., 2005) stellten 2005 fest, dass vor Allem *BRCA2*-Mutationsträger ein 3,2- bis 10-fach erhöhtes relatives Risiko (RR) aufweisen, an einem PDAC zu erkranken. In einer an 26 europäischen FPC-Familien durchgeführten Studie von Hahn et al. (Hahn et al., 2003) wurde bei 12% der Familien eine Frameshift-*BRCA2*-Mutation nachgewiesen, ohne dass die Familien die Kriterien für familiären Brust- oder Eierstockkrebs erfüllten. Größer angelegte Folgestudien (Couch et al., 2007; Slater, Langer,

Fendrich et al., 2010), stellten mit circa 6% eine geringere Prävalenz von *BRCA2*-Mutationen fest.

Thompson et al. (Thompson & Easton, 2002) zeigten 2002, dass bei *BRCA1*-Mutationen das Lebenszeitrisko, an einem PDAC zu erkranken, gegenüber der Normalbevölkerung etwa 2,5-fach erhöht war. Diese Ergebnisse ließen sich 2012 durch eine Studie von Moran et al. (Moran et al., 2012) nicht reproduzieren, sodass diese einen Zusammenhang zwischen der *BRCA1*-Mutation und familiären Pankreaskarzinomen bezweifeln.

Mutationen von *PALB2*, einem Bindungspartner von *BRCA2*, konnten in nordamerikanischen (Jones et al., 2009), deutschen und britischen FPC-Familien (Slater, Langer, Niemczyk et al., 2010) nachgewiesen werden. Eine niederländische Studie von Harinck et al. (Harinck et al., 2012) fanden in ihrem Kollektiv, bestehend aus 28 FPC-Familien ohne *BRCA1/2*-Mutation, keine Mutationen des *PALB2*-Gens. Der Zusammenhang von Mutationen der Serin-Proteinkinase *ATM* (Ataxia teleangiectasia mutated gene) mit FPC wurde vermutet, als in einer Studie aus dem Jahr 2011 bei 4 von 166 (2,4%) Patienten ein mutiertes Gen nachgewiesen werden konnte (Roberts et al., 2012).

Eine nordamerikanische Studie fand basierend auf einer Genom-Sequenzierung von 638 FPC-Patienten Keimbahnmutationen in den bekannten Prädispositionsgenen *ATM*, *BRCA2*, *CDKN2A* und *PALB2* bei 9,8% der FPC-Familien, sowie potentiell deletäre Varianten in den Genen *BUB1B*, *CPA1*, *FANCC* und *FANCG*, *POLQ* und *SUFU* in einzelnen anderen Familien (Roberts et al., 2015). Die genetische Ursache familiär vererbter PDAC ist somit wahrscheinlich polygen bedingt und sehr heterogen. Diverse Untersuchungen mit Whole Genome Sequencing sind derzeit unterwegs, um weitere FPC-Prädispositionsgene zu detektieren.

## **1.2. Screening auf familiäre Pankreaskarzinomerkrankungen**

### **1.2.1. Nationale Fallsammlung familiäres Pankreaskarzinom (FaPaCa)**

In Deutschland wurde die nationale Fallsammlung familiäres Pankreaskarzinom (FaPaCa) der Deutschen Krebshilfe im Juli 1999 an der Philipps-Universität Marburg ins Leben gerufen. Die Sammlung der FPC-Familien sowie die klinischen und genetischen Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg durch positive Voten genehmigt (No.36/97, letztes Ammendement 5/2012). Die Gründung dieser Fallsammlung sollte vor allem folgende Ziele verfolgen (Gerdes et al., 2002):

- Ermittlung des Anteils von FPC-Erkrankten an allen Pankreaskarzinomen
- Identifizierung von epidemiologischen Risikofaktoren für Pankreaskarzinome in diesen Familien
- Identifizierung von genetischen Defekten, die zu FPC führen können
- Etablierung eines Früherkennungsprogrammes für Hochrisikopersonen

In den nachfolgenden Abschnitten wird über allgemeingültige Empfehlungen zum FPC-Screening berichtet. Das FaPaCa-Früherkennungsprogramm wird im Material- und Methodenteil ausführlich vorgestellt.

### **1.2.2. Geeignete Teilnehmer**

Pankreatische Neoplasien sind prinzipiell heilbare Erkrankungen, wenn diese früh genug entdeckt werden (Cleary et al., 2004). Da das Lebenszeitrisiko, an einem PDAC zu erkranken, mit ca. 1,3% jedoch relativ niedrig ist, ist kein flächendeckendes Früherkennungsprogramm für die Allgemeinbevölkerung indiziert. Empfohlen wird es jedoch für sogenannte Hochrisikopersonen (HRP), deren Lebenszeitrisiko für ein PDAC mehr als 5-10% beträgt oder deren Relatives Risiko fünffach oder mehr erhöht ist (Canto et al., 2013). Gängigste Methode, um das Risiko abschätzen zu

können, ist hierbei die detaillierte Familienanamnese mit besonderem Augenmerk auf Anzahl der betroffenen Familienmitglieder sowie deren Verwandtschaftsverhältnis zueinander (Wang et al., 2007). Das Risiko, an einem FPC zu erkranken, wächst mit steigender Anzahl an erkrankten erstgradig Verwandten (FDR). In einer prospektiven Studie von Klein et al., durchgeführt an 838 FPC-Familien im National Familial Pancreas Tumor Registry (NFPTTR) wiesen Personen mit drei oder mehr betroffenen FDR ein 32-fach erhöhtes Risiko auf, selber zu erkranken (95% CI: 10.4–74.7). Bei zwei oder nur einem erkrankten FDR war das Risiko noch 6,4-fach (95% CI: 1.8–16.4) bzw. 4,5-fach (95% CI: 0.54–16.3) erhöht (Grover & Syngal, 2010; Klein et al., 2004). Auch die weiter oben genannten Genmutationen und Tumorsyndrome erhöhen das individuelle Risiko der Entwicklung eines PDAC. Patienten mit dem Peutz-Jeghers-Syndrom stehen dabei unabhängig von der Anzahl ihrer betroffenen Familienmitglieder im Fokus, da sie durch das mutierte *STK11*-Gen (Jenne et al., 1998) ein Lebenszeitrisiko von 36% besitzen, an einem PDAC zu erkranken. Ihr Risiko ist somit bis zu 132-fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (Giardiello et al., 1987). Patienten mit Lynch-Syndrom/HNPCC weisen ebenfalls ein gegenüber der Normalbevölkerung um 8,6-fach erhöhtes Risiko für ein PDAC auf (Kastrinos et al., 2009).

Das „International Cancer of the Pancreas Screening“(CAPS)-Konsortium, welches zuletzt im April 2018 in Baltimore (USA) tagte, hält deshalb folgende High-Risk-Individuen (HRI) für das Screening geeignet (Canto et al., 2013; Goggins et al., 2020):

- Erstgradig Verwandte von Patienten mit PDAC, in deren Familie mindestens zwei erstgradig Verwandte erkrankt sind,
- Personen mit Peutz-Jeghers-Syndrom (Mutation des *STK11*-Tumorsuppressorgens),
- Personen mit *CDKN2A*-Mutation, *BRCA2*-Mutation oder HNPCC mit mindestens einem erstgradig verwandtem, an einem PDAC erkrankten Familienmitglied,

- Träger einer *ATM*-Mutation mit mindestens einem an einem PDAC erkrankten Familienmitglied.

### **1.2.3. Internationale Empfehlungen für die Durchführung eines Früherkennungsprogrammes**

Ein Ziel des Früherkennungsprogrammes besteht darin, operable PDAC sowie asymptomatische Vorläuferläsionen frühzeitig zu erkennen und, wenn nötig, zu resektieren. Auf dem CAPS-Konsortium-Gipfel gab es allgemeinen Konsens darüber, dass vor allem die Erkennung und Therapie von T1N0M0 PDAC sowie deren Vorstufen, nämlich pankreatische intraepitheliale Neoplasien mit hochgradigen Dysplasien (PanIN3) und intraduktale papilläre muzinöse Neoplasien (IPMN) mit hochgradigen Dysplasien, die Ziele des FPC-Screenings sind. Bei IPMN handelt es sich um in der Bildgebung sichtbare, zystische epitheliale Neoplasien, die vom Pankreashauptgang („main duct“ = MD-IPMN) oder von Nebengängen ausgehen („branch duct“ = BD-IPMN). PanIN sind nicht-invasive intraepitheliale Neoplasien der kleinen Gänge (< 5-10mm), die nur unter dem Mikroskop gesehen werden können und zeichnen sich durch zylinderförmige bis kuboide Zellen aus (Grover & Syngal, 2010). Diese Vorläuferläsionen stehen besonders im Fokus, da sie häufiger bei PDAC-Patienten mit entsprechender familiärer Prädisposition beobachtet werden als bei sporadisch Erkrankten (Brune et al., 2006; Shi et al., 2009). Besonders die Erkennung und Behandlung von multifokalen PanIN-3 und IPMN mit hochgradigen Dysplasien wird als erfolgreiches Screeningergebnis gewertet (Canto et al., 2013; Goggins et al., 2020).

Für die initiale Untersuchung und nachfolgende Screeninguntersuchungen wird eine Kombination aus Magnetresonanztomografie mit Magnetresonanzzholangiopankreatikographie (MRT und MRCP) des Abdomens und eine Endosonografie (EUS) des Pankreas empfohlen. Allerdings besteht vor Allem bei der EUS die Gefahr von inkorrekten Diagnosen, da das Verfahren als stark untersucherabhängig gilt. Die Computertomografie (CT) wird für das reguläre Screening auf Grund der hohen

Strahlenbelastung nicht empfohlen. Abdomineller Ultraschall bietet zwar den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung, doch auch dieses Verfahren gilt als zu wenig sensitiv zur genauen Beurteilung des Pankreasgewebes. Auch die endoskopisch(e) retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) gilt auf Grund des Risikos für eine postinterventionelle Pankreatitis als für das Screening ungeeignet, zumal sie bei unklaren EUS-Befunden, routinemäßig durchgeführt, die diagnostische Aussagekraft nicht weiter erhöht. Uneinigkeit herrschte darüber, in welchen zeitlichen Abständen zueinander die einzelnen Untersuchungen erfolgen sollten. Man sprach sich im Fall von unauffälligen Befunden für jährliche Kontrolluntersuchungen aus (Canto et al., 2013; Goggins et al., 2020). Bartsch et al. empfahlen hierfür jährliche MRT-Untersuchungen, sowie Endosonografien des Pankreas alle 3 Jahre bei unauffälligem Befund (Bartsch et al., 2016).

Das Screening und sich daraus gegebenenfalls ableitende Interventionen sollten in interdisziplinären Expertenzentren mit einem durch die Ethikkommission genehmigten Früherkennungsprogramm, idealerweise mit wissenschaftlicher Evaluation stattfinden (Bartsch et al., 2012; Brand et al., 2007; Canto et al., 2013; Goggins et al., 2020). Das optimale Alter zum Start und Abschluss des Screeningprogrammes sowie geeignete Follow-Up-Intervalle sind Gegenstand aktueller Diskussion. Bartsch et al. befürworteten 2016 einen Untersuchungsbeginn im Alter von 50 Jahren in Familien ohne *CDKN2A*-Mutation (Bartsch et al., 2016). Die letzte Tagung des CAPS-Konsortiums im April 2018 sprach ebenfalls die Empfehlung aus, die Screeninguntersuchungen nicht vor dem fünfzigsten Lebensjahr bzw. frühestens 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des jüngsten erkrankten Verwandten zu beginnen. Es herrschte jedoch Uneinigkeit, ob mit 50 oder 55 Jahren mit den Untersuchungen begonnen werden sollte (Canto et al., 2013; Goggins et al., 2020).

### **1.3. Inzidentelle Läsionen**

#### **1.3.1. Definition Inzidentalom**

Im Rahmen dieser Studie wurde ein Inzidentalom als jegliche krankhafte Veränderung außerhalb des Pankreas definiert. Wolf et al. (2008) definierten Inzidentalome im Rahmen von Studien als Befunde, die einen Einfluss auf die Gesundheit oder die Reproduktionsfähigkeit des Studienteilnehmers nehmen könnten, deren Entdeckung jedoch nicht zu den vorher definierten Zielen der Studie gehört, sondern darüber hinausgeht. Sie können somit nicht vom Studienprotokoll vorhergesehen werden. Ob diese Läsionen von klinischer Relevanz sind und wie mit ihnen umgegangen werden soll, hängt von ihrer Art, Größe und Lokalisation ab.

Es ist wichtig anzumerken, dass in der vorliegenden Arbeit der Begriff Inzidentalom nicht gleichzusetzen ist mit einem Adrenalom der Nebenniere. Üblicherweise wird die Bezeichnung Inzidentalom in der Viszeralchirurgie mit diesem häufig synonym verwendet (Deutschbein & Fassnacht, 2017). Dies ist darauf zurückzuführen, dass Nebennierenläsionen häufige Zufallsbefunde in der CT und MRT darstellen (Mayo-Smith et al., 2017), welche von chirurgischen Patienten oft in Anspruch genommen wird.

#### **1.3.2. Inzidentelle Läsionen in Screeninguntersuchungen**

Die moderne Medizin profitiert seit Jahren zunehmend vom Gebrauch bildgebender Verfahren, unter anderem im Rahmen von Screening-Programmen. Dabei werden insbesondere durch die immer besser werdende Bildqualität zunehmend Zufallsbefunde außerhalb der zu untersuchenden Region entdeckt, welche man auch als Inzidentalome bezeichnet. Diese inzidentellen Läsionen treten jedoch verschieden häufig auf und besitzen je nach Typ, Größe und Lokalisation unterschiedlichen bzw. gar keinen Krankheitswert. Bisher gibt es noch nicht für alle Lokalisationen ein einheitliches Protokoll, wie mit diesen Inzidentalomen umzugehen ist. Auch die Prävalenz von Inzidentalomen ist noch weitgehend



unbekannt (Hegenscheid et al., 2013; Schmidt et al., 2013). Das Incidental Findings Committee (IFC) des American College of Radiology (ACR) widmet sich diesem Thema seit 2010 in mehreren Publikationen und versucht, Leitlinien für den Umgang mit diesen Läsionen zu erarbeiten (Gore et al., 2017; Herts et al., 2018; Mayo-Smith et al., 2017).

Auch im Rahmen der Früherkennungsprogramme für das FPC wurde in einigen Publikationen von extrapankreatischen Befunden berichtet, welche sich bei der weiteren Abklärung teilweise dann als Malignome herausstellten. In Kanada dokumentierten Al-Sukhni et al. in 8 Jahren Screening bei insgesamt 7 von 262 Teilnehmern (2,7%) extrapankreatische Neoplasien. Es wurden ein gastrointestinaler Stromatumor, ein renales Onkozytom, zwei Nierenzellkarzinome, ein metastasiertes Ovarialkarzinom, Lungenmetastasen eines Endometriumkarzinoms und ein Gallenblasenpolyp beobachtet (Al-Sukhni et al., 2012). Auch eine amerikanische Studie von Canto et al. fand 5 Neoplasien in insgesamt 3 von 78 HRP (3,8%). Es handelte sich dabei um ein uni- und ein bilaterales ovariell-muzinöses Zystadenom, ein Ovarialkarzinom und ein Nierenzellkarzinom. Canto et al. stellten daraufhin einen möglichen Zusammenhang zwischen extrapankreatischen Neoplasien, bestimmten Keimbahnmutationen (PJS, *BRCA2*) und einer starken FPC-Historie her (Canto et al., 2006). Benigne Nebenfunde wurden allerdings bis dato in keiner Publikation ausführlich untersucht und in Zusammenhang gebracht auf ihre klinische Relevanz. Dies stellte uns vor die Frage, welche benignen und malignen Inzidentalome generell bei Individuen gefunden werden, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines FPC aufweisen.

#### **1.4. Zielsetzung**

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz und Art von extrapankreatischen Inzidentalomen in der Bildgebung bei Hochrisikopersonen für ein FPC zu evaluieren.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Beschreibung des Teilnehmerkollektivs

Das FaPaCa-Register ist eine seit 1999 bestehende nationale Fallsammlung für FPC-Familien, welche unter anderem durch die deutsche Krebshilfe (Grant 106 925) unterstützt wird (Bartsch et al., 2001; Gerdes et al., 2002; Langer et al., 2009). Hierbei kooperieren mit der Philipps-Universität Marburg die Universitäten Leiden (Leiden University Medical Center, Niederlande) und Madrid (Ramon y Cajal University Hospital, Spanien) mit ähnlichen Fallsammlungen (Bartsch et al., 2016). Die Rekrutierung der HRP erfolgte ab Juli 1999 durch Überweisungen von niedergelassenen Haus- und Fachärzten. Weitere Teilnehmer der Studie haben sich persönlich an das Studienzentrum gewandt, vor allem über den Internetauftritt des FaPaCa-Registers ([www.fapaca.de](http://www.fapaca.de)). Als HRP und somit geeignete Teilnehmer des Früherkennungsprogrammes wurden die Individuen aus FPC-Familien definiert, die mit am PDAC erkrankten Angehörigen erstgradig verwandt waren, wie auch Keimbahnmutationsträger prädisponierender Gene wie *BRCA1/2*, *CDKN2A*, *ATM* und *PALB2*, sofern unabhängig vom Verwandtschaftsgrad mindestens ein Familienangehöriger am PDAC erkrankt war. Als HRP mit hohem Risiko galten Teilnehmer mit drei oder mehr betroffenen Familienmitgliedern, von moderatem Risiko wurde bei zwei betroffenen erstgradig Verwandten gesprochen (Bartsch et al., 2012; Canto et al., 2013; Goggins et al., 2020). Das Früherkennungsprogramm startete zwischen 2002 und 2016 mit 40 Jahren oder 10 Jahre vor dem frühesten Auftreten eines PDAC in der Familie, seit 2017 ab dem 50. Lebensjahr oder 10 Jahre vor dem frühesten Auftreten eines PDAC in der Familie (Bartsch et al., 2016).

## **2.2. Untersuchungsmethoden**

### **2.2.1. Studienprotokolle des Früherkennungsprogrammes**

Die HRP wurden ab Juli 1999 im FaPaCa-Register am Universitätsklinikum Marburg rekrutiert. Die Daten dieser Arbeit beziehen sich auf den Zeitraum von Beginn der Rekrutierungsphase 1999 bis einschließlich Dezember 2017. Alle rekrutierten Personen und Familien erhielten initial eine genetische Beratung durch einen Humangenetiker, der einen Familienstammbaum über drei Generationen erstellte. Anhand von ärztlichen und pathologischen Befunden wurde die Diagnose des PDAC verifiziert und wenn möglich an vorhandenen Präparate durch erneute pathologische Untersuchung bestätigt (Langer et al., 2009).

Die prospektive Beobachtungsstudie zur Früherkennung von PDAC in Marburg startete im Juli 2002. Sie wurde von der Ethikkommission der Philipps-Universität genehmigt (36/1997, letztes Ammendement im Mai 2012) und alle Teilnehmer haben nach vorheriger Aufklärung eine Einverständniserklärung unterzeichnet (Schneider et al., 2011). Von 2002 bis 2010 kam das Studienprotokoll 1 zur Anwendung, welches jährliche MRT- und EUS-Untersuchungen beinhaltete (siehe Abbildung 1). Ab Januar 2011 wurde das Protokoll geändert, da im EUS relativ wenige potentiell relevante Befunde erhoben wurden (Langer et al., 2009; Schneider et al., 2011). Anstelle der jährlichen EUS-Untersuchungen wurde ein EUS nur noch alle 3 Jahre oder im Falle eines auffälligen MRT-Befundes durchgeführt (siehe Abbildung 2) (Bartsch et al., 2016).

Bei jedem Screeningbesuch wurde eine Anamnese der HRP erhoben sowie eine körperliche Untersuchung vorgenommen. Außerdem wurde den Teilnehmern venöses Blut entnommen und ein Routine-Blutbild angefertigt, insbesondere die Leber- und Pankreaswerte (Bilirubin, alkalische Phosphatase, Amylase, Lipase) standen dabei im Fokus. Des Weiteren erfolgten Messungen der Tumormarker CEA (Carcinoembryonic Antigen) und CA 19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9).

Abbildung 1: Studienprotokoll 1 (modifiziert nach Langer et al. 2009 und Schneider et al. 2011)

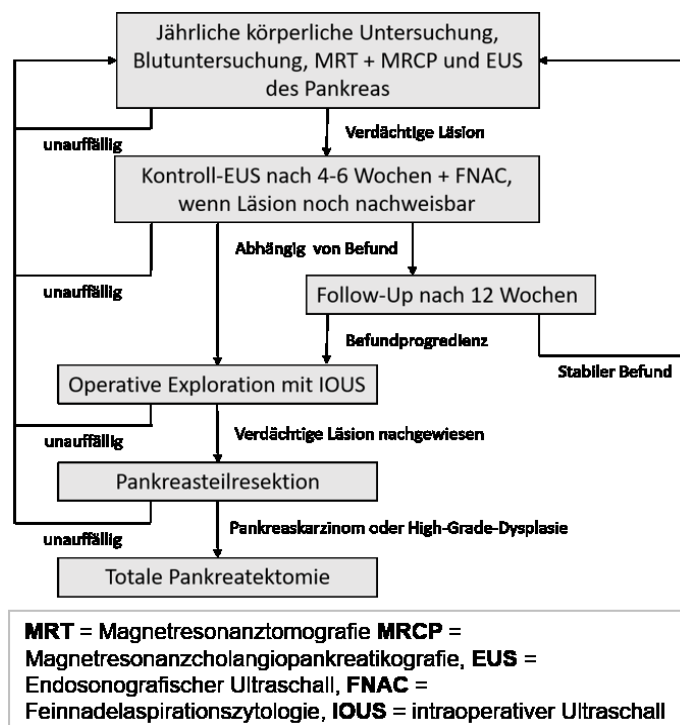
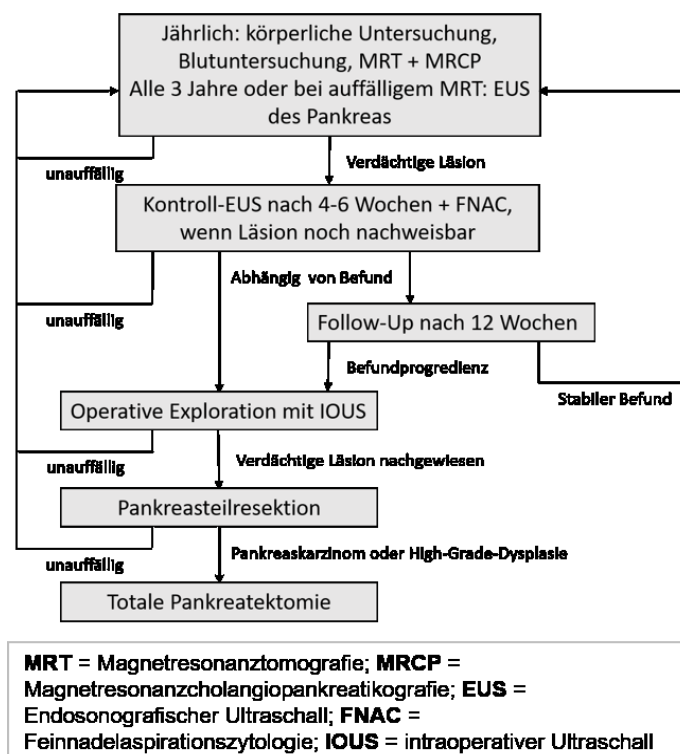


Abbildung 2: Studienprotokoll 2 (modifiziert nach Langer et al. 2009, Schneider et al. 2011 und Bartsch et al. 2016)



### **2.2.2. MRT und MRCP**

Die MRT-Untersuchungen des Abdomens wurden in einer Sitzung mit einem 1.5 T oder 3.0 T Magnetresonanztomographen durchgeführt (Magnetom Sonata, Siemens, Erlangen, Germany). Die dabei entstandenen Bilder wurden axial T1- und T2-gewichtet sowohl mit als auch ohne Kontrastmittel (Magnevist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) angefertigt. Dem schloss sich eine Magnetresonanz-cholangiopankreatikographie (MRCP) vor und nach Sekretin-Stimulation (Secrelux, Sanochemia, Neuss, Germany) an. Qualifizierte Radiologen werteten diese Untersuchungen unabhängig vom Studienprotokoll aus. Dabei lag das Augenmerk in der Erkennung von fokalen Läsionen des Pankreas in den T1- und T2-gewichteten MRT-Aufnahmen. Bei den MRCP-Bildern wurde auf Füllungsdefekte, Gangdilatationen, Stenosen und Gangunterbrechungen der Gallen- und Pankreasgänge geachtet. Die Einteilung der dabei gefundenen Läsionen erfolgte in „solide“, „zystisch“ und „indeterminiert“. Außerdem wurde zwischen Läsionen mit oder ohne Verbindung zu den Pankreasgängen unterschieden. Die Ausdehnung wurde in zwei Dimensionen gemessen und hinsichtlich Form, Heterogenität und Lage beschrieben (Bartsch et al., 2016). Im Falle einer extrapankreatischen Läsion (Inzidentalom) erfolgte die Dokumentation innerhalb des schriftlichen MRT-Befundes.

### **2.2.3. Endosonografie (EUS)**

Die EUS des Pankreas wurden durch erfahrene Untersucher durchgeführt. Benutzt wurden hierfür radiale oder lineare Echoendoskope (Pentax FG 32 UA mit longitudinalem 7.5 und 5 MHz Sektorschallkopf (Pentax Medical Europe Headquarters, Hamburg, Germany) in Kombination mit einem Hitachi EUB 525 Ultraschallprozessor (Hitachi Medical Systems Europe, Zug, Switzerland) oder Olympus GF-UE160 mit Aloka Ultraschallprozessor (Olympus Europe, Hamburg)) und Geräte mit Konvexschallkopf (Olympus UCT/UCP160, Olympus Europe, Hamburg, Germany). Die Untersucher entschieden sich nach persönlicher

Präferenz für ein Gerät. Die Untersuchungen wurden unter Sedierung mit Propofol oder Midazolam vorgenommen. Die Beurteilung des Pankreas erfolgte mittels eines standardisierten Protokolls, extrapankreatische Auffälligkeiten wurden im schriftlichen Befund dokumentiert. Gefundene Läsionen wurden beschrieben, in zwei Dimensionen gemessen und mittels Fotografien und Video aufgezeichnet (Bartsch et al., 2016).

### **2.3. Datenerfassung**

Nach der Registrierung der HRP in der FaPaCa-Studienzentrale am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM), Standort Marburg, wurden diese nach Studienprotokoll jährlich zu Untersuchungen eingeladen. Diese wurden in der Regel innerhalb eines Tages durchgeführt.

Bei den HRP in dieser Studie handelte es sich um die Teilnehmer des Studienprotokolls 1 und 2 aus dem Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 01.01.2018 die mindestens einmal am Screeningprogramm teilnahmen.

Für diese Dissertation wurden alle pro Teilnehmer verfügbaren Daten, die während des Screenings erhoben wurden, retrospektiv ausgewertet. Hierbei lag der Fokus auf den schriftlichen MRT- und EUS-Befunden, sowie auf den Entlassungsbriefen. Die MRT-Befunde wurden auf das Vorhandensein von Inzidentalomen untersucht, beispielsweise Zysten, solide Läsionen, Hämangiome, FNH und Karzinome. Hiernach wurde v.a. bei unklaren Befunden wurde das jeweilige Original-MRT nochmals mit dem für das FaPaCa-Programm zuständigen Radiologen angeschaut, um den/die Befunde klar zu definieren.

Die Daten wurden in einer anonymisierten Tabelle in Microsoft Office Excel (Version 97) dokumentiert, in der pro HRP alle inzidentellen Befunde der oben genannten Untersuchungen aufgeführt wurden. Es wurde dokumentiert, welche Nebenfunde pro HRP beobachtet wurden, nicht jedoch deren genaue Anzahl beim einzelnen Individuum (z.B. bei multiplen Leberzysten). Bei allen Teilnehmern mit Inzidentalom wurde evaluiert, ob auf Grund dieser weitere Untersuchungen, Interventionen oder Operationen nötig waren und ob es sich um maligne Befunde handelte.

In dieser Auswertung fanden die beim Screening erhobenen Befunde des Pankreas keine Berücksichtigung.

## **2.4. Statistische Auswertung**

Die deskriptive Statistik der erhobenen Variablen und die damit verbundene Erstellung von Grafiken erfolgte mit R Version 3.5.0 (2018-04-23). Zusätzliche Diagramme und Graphen wurden mit Microsoft Office Word 2016 und GraphPad Prism Version 7.0a erstellt. Für die Erstellung von Tabellen wurde Microsoft Office Powerpoint 2016 verwendet. Die Variablen enthielten Alter (erhoben am 01.01.2018), Alter beim ersten Screening, Alter beim letzten Screening, Geschlecht, Anzahl der erkrankten Familienmitglieder, Anzahl der MRT-Untersuchungen, Anzahl der EUS-Untersuchungen und die jeweils beobachteten Läsionen. Zur Beschreibung des Studienkollektives hinsichtlich des Alters, der Beobachtungsdauer, der Anzahl der Screeningbesuche, der Anzahl von MRT- und EUS-Untersuchungen und der Anzahl an erkrankten Familienmitgliedern wurde der Median inklusive Spannweite genutzt. Mit den Daten der genannten Variablen erfolgte die Erstellung von Kontingenztabellen. Für die Ermittlung von Zusammenhängen zwischen der Läsion und dem Patientenalter wurde das Alter der Teilnehmer am Endpunkt der Erhebung (01.01.2018) verwendet. Auf Signifikanz der Korrelation wurde mittels Chi-Quadrat-Test getestet. Bei erwarteten Häufigkeiten unter 5 wurde zusätzlich dazu der Fishers-Exakt-Test verwendet. Bei signifikanten p-Werten im Chi-Quadrat-Test wurde außerdem ergänzend der Fishers-Exakt-Test angewendet, um die Odds Ratio (OR) zu berechnen. Bei beiden Tests galten p-Werte unter 0,05 bei einem Signifikanzniveau von 95% als statistisch signifikant.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Daten der Teilnehmer

Zwischen 1. Januar 2000 und 1. Januar 2018 durchliefen 268 HRP im Median 3 [1;14] Screeningbesuche nach Protokoll 1 oder 2, davon 109 (40,7%) männliche und 159 (59,3%) weibliche Teilnehmer. Sie wurden im Median 36 Monate [1;175] lang beobachtet. Beim ersten Screening waren die HRP im Median 47,5 [25;73] Jahre alt. Das letzte dokumentierte Screening fand im Median mit 51 [26;75] Jahren statt. Zum Ende der Datenerhebung für diese Arbeit am 01.01.2018 waren die HRP im Median 53 [30;90] Jahre alt. Das Alter der HRP beim ersten und letzten Screening ist in Abbildung 3 und Abbildung 4 grafisch im Histogramm veranschaulicht. In Tabelle 2 wurden die Variablen Alter und Geschlecht der HRP dichotomisiert dargestellt.

Abbildung 3: Histogramm des Alters bei der ersten Screeninguntersuchung

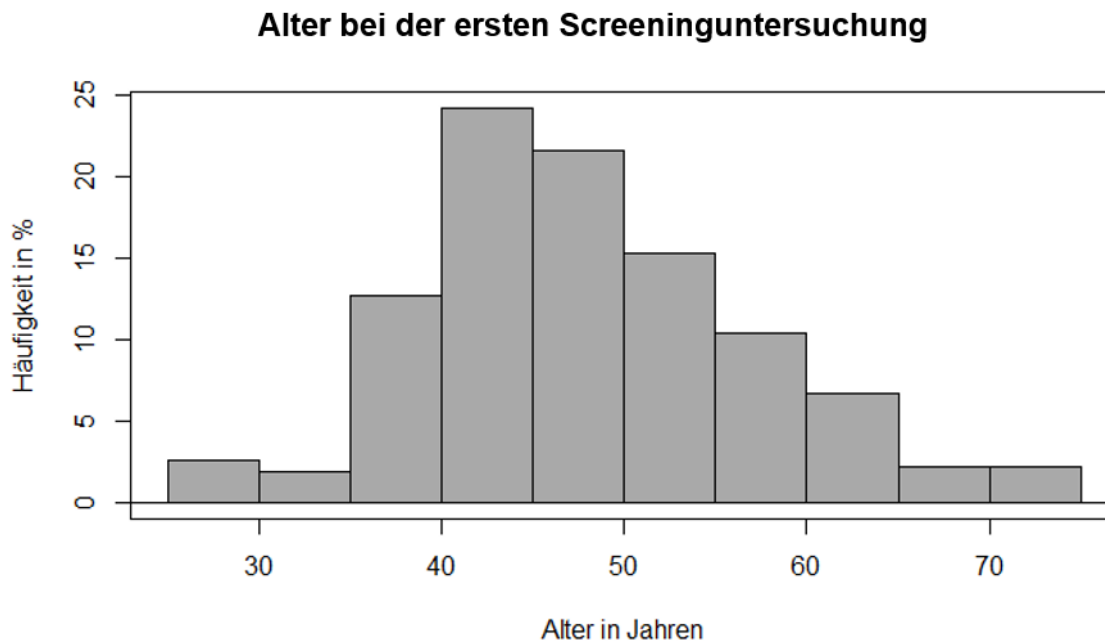




Abbildung 4: Histogramm des Alters bei der letzten Screeninguntersuchung

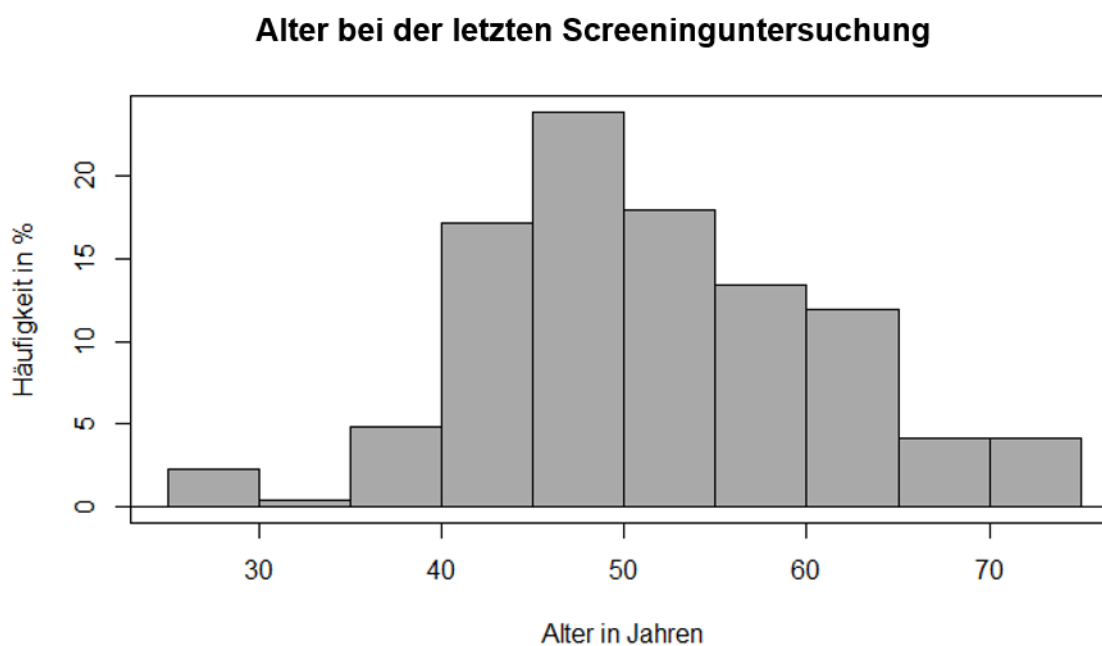


Tabelle 2: Alter und Geschlecht der HRP bei der ersten und letzten Teilnahme am Früherkennungsprogramm

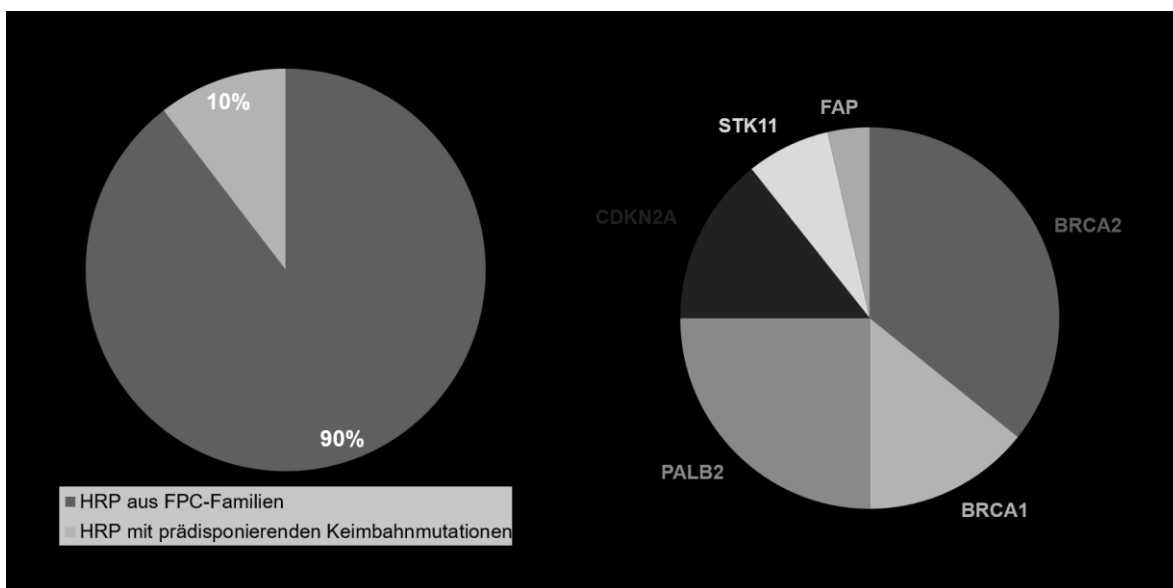
<b>Erstes Screening</b>	Weiblich	Männlich	Gesamt
Alter über 50	64	47	111
Alter unter 50	95	62	157
Gesamt	159	109	268

<b>Letztes Screening</b>	Weiblich	Männlich	Gesamt
Alter über 50	89	65	154
Alter unter 50	70	44	114
Gesamt	159	109	268

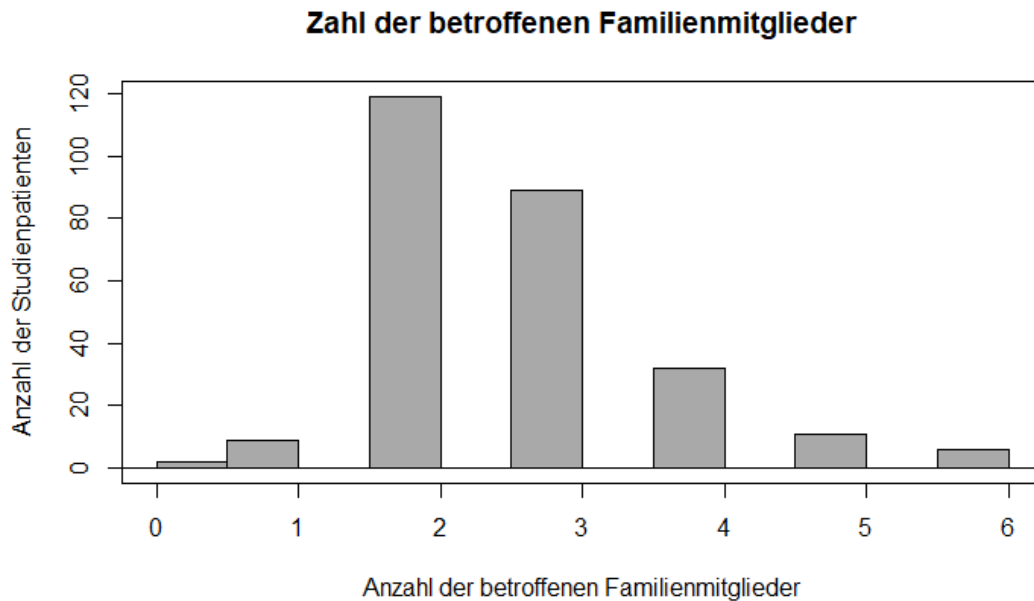
Das Studienkollektiv bestand aus 240 HRP aus FPC-Familien (89,5%), zusätzliche 28 HRP (10,5%) wiesen prädisponierende Keimbahnmutationen auf. Dabei handelte es sich um 4 *BRCA1*-Mutationsträger, 10 *BRCA2*-Mutationsträger, 7 *PALB2*-Mutationsträger, 4 *CDKN2A*-Mutationsträger, 2 *STK11*-Mutationsträger und einen Teilnehmer mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) mit PDAC (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Verhältnis von Studienteilnehmern aus FPC-Familien zu Teilnehmern mit prädisponierenden Keimbahnmutationen



Im Median waren pro HRP 3 Familienmitglieder vom PDAC betroffen [0;6]. 130 Studienteilnehmer (48,5%) wiesen weniger als 3 betroffene Verwandte auf, bei 138 Teilnehmern (51,5%) waren 3 oder mehr Verwandte am PDAC erkrankt (siehe Abbildung 6).

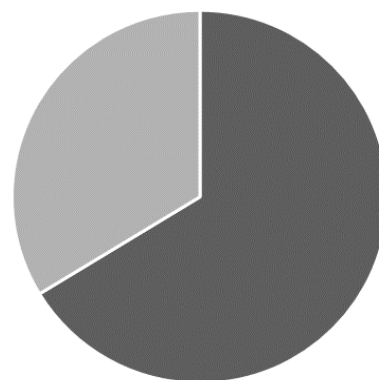
Abbildung 6: Histogramm der Anzahl der betroffenen Familienmitglieder



Es wurden insgesamt 1617 bildgebende Untersuchungen, bestehend aus 1072 Magnetresonanztomografien und 545 Endosonografien, durchgeführt (siehe Abb.7). Jeder Studienteilnehmer wurde im Median 4-mal [1;30] examiniert, davon im drei MRT [0;18] und ein EUS [0;12].

Abbildung 7: Anzahl der Untersuchungen (MRT und EUS)

**Bildgebende Untersuchungen  
(n=1617)**



■ MRT ■ EUS

**MRT = Magnetresonanztomografie,  
EUS = Endosonografie**

### **3.2. Diagnostizierte benigne extrapankreatische Befunde**

Es wurde bei insgesamt 213 von 268 HRP (79,5%) mindestens einmal bei einem Screeningbesuch mindestens ein Nebenbefund dokumentiert. Die am häufigsten je HRP beobachteten extrapankreatischen Befunde sind nachfolgend in Tabelle 3 aufgeführt. Die Anzahl bezieht sich dabei auf die Zahl der HRP, bei denen die Befunde mindestens einmal dokumentiert wurden. Mit Abstand am häufigsten wurden Leberzysten gefunden, die bei 100 HRP (37,3%) mindestens bei einem Untersuchungsbesuch festgestellt wurden. Auch andere Befunde der Leber, wie 25 Leberhämangiome (9,3%) und 3 Leberzelladenome/FNH (1,1%) wurden dokumentiert. Bei 75 HRP (28,0%) wurden Nierenzysten dokumentiert, welche damit am zweithäufigsten gefunden wurden. Darauf folgten an dritter Stelle radiologische Zeichen degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen (Osteochondrose und Spondylarthrose), die im Befund von 57 Teilnehmern (21,3%) erwähnt wurden. Alle anderen Befunde wurden bei weniger als 10% der Studienteilnehmer dokumentiert. Es gab außerdem Befunde, die im Studienkollektiv nur bei jeweils einer Person auftraten (eine Nierenagenesie, eine Mammazyste, eine Knochenzyste und ein Fibroadenom der Mamma).

In Tabelle 4 sind die oben aufgelisteten Befunde nach Alter, Geschlecht und Anzahl der erkrankten Familienmitglieder aufgeteilt dargestellt. Befunde, die seltener als 10-mal auftraten, wurden bei dieser Aufzählung nicht berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt sind beispielhafte MRT-Bilder häufiger benigner Zufallsbefunde abgebildet (siehe 3.2.1.).

Tabelle 3: Gefundene extrapankreatische Läsionen benignen Charakters bei HRP

<b>Läsion</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Häufigkeit in % (n=268)</b>
Leberzysten	100	37,3%
<b>Nierenzysten</b>	<b>75</b>	<b>28,0%</b>
Degenerative Wirbelsäulenerkrankung	57	21,3%
<b>Cholezystolithiasis</b>	<b>26</b>	<b>9,7%</b>
Leberhämangiom	25	9,3%
<b>Hiatushernie</b>	<b>16</b>	<b>6,0%</b>
Duodenaldivertikel	13	4,9%
<b>Nebennierenläsion</b>	<b>12</b>	<b>4,5%</b>
Wirbelkörperhämangiom	12	4,5%
<b>Milzzysten</b>	<b>6</b>	<b>2,2%</b>
Divertikulose des Kolon	5	1,9%
<b>Leberzelladenom/FNH</b>	<b>3</b>	<b>1,1%</b>
Ovarialzysten	3	1,1%
<b>Parakardiale Zysten</b>	<b>2</b>	<b>0,8%</b>
FNH = Fokale noduläre Hyperplasie		

*Tabelle 4: Anzahl der HRP mit Inzidentalomen nach Alter, Geschlecht und betroffenen Familienmitgliedern*

<b>Befund</b>	<b>Anzahl der HRP mit entsprechendem Befund</b>	<b>Alter in Jahren</b>		<b>Geschlecht</b>		<b>Betroffene Familienmitglieder</b>	
		über 50	unter 50	Weiblich	Männlich	< 3	≥ 3
<b>Leberzysten</b>	<b>100</b>	<b>67</b>	<b>33</b>	<b>64</b>	<b>36</b>	<b>46</b>	<b>54</b>
Nierenzysten	75	62	13	34	41	48	37
<b>Degenerative Wirbelsäulenerkrankung</b>	<b>57</b>	<b>41</b>	<b>16</b>	<b>37</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>32</b>
Cholezystolithiasis	26	18	8	15	11	11	15
<b>Leberhämangiom</b>	<b>25</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	<b>10</b>
Hiatushernie	16	15	1	8	8	6	10
<b>Duodenaldivertikel</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>5</b>
Wirbelkörperhämangiom	12	10	2	8	4	4	8
<b>Nebennierenläsion</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>4</b>
HRP = Hochrisikopersonen							

### 3.2.1. Beispielhafte MRT-Bilder benigner Zufallsbefunde

*Abbildung 8: Leberzyste im Segment 4 im MRT einer 45-jährigen HRP (T1-Wichtung mit Kontrastmittel)*

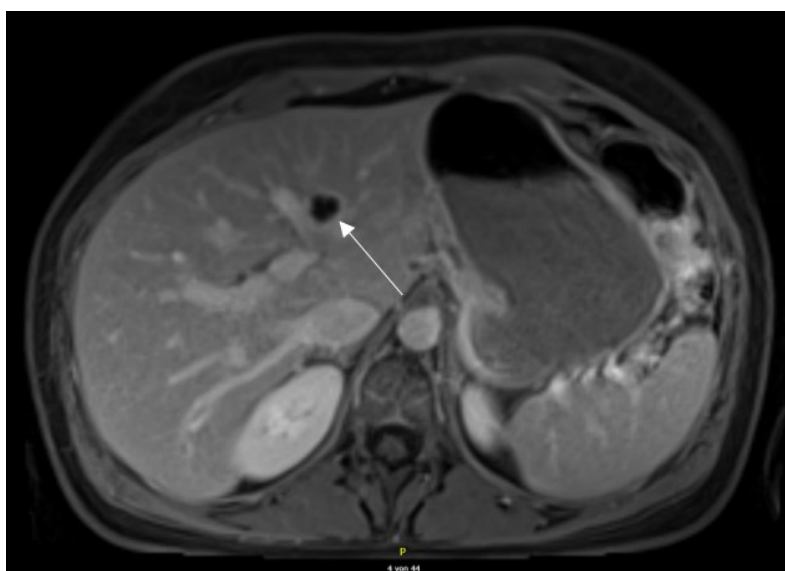


Abbildung 9: Kleine subkapsuläre Leberzyste im Segment 7 einer 43-jährigen HRP (links: T1-Wichtung nativ, mittig: T1-Wichtung mit Kontrastmittel, rechts: T2-Wichtung)

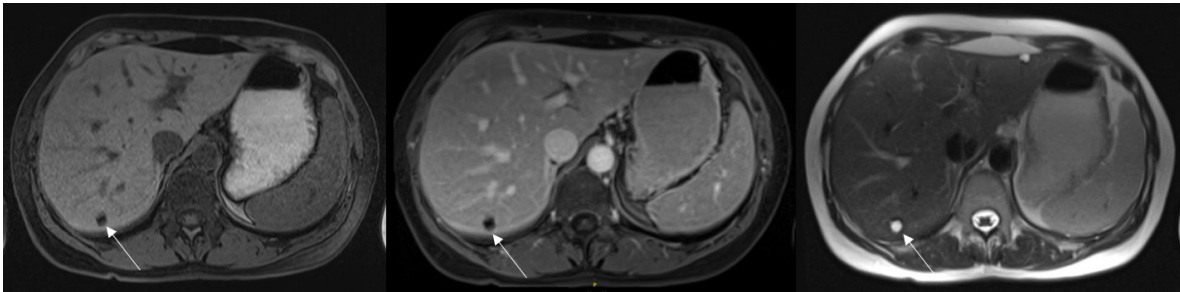


Abbildung 10: Leberhämangiom im Segment 6 einer 66-jährigen HRP (links: T2-Wichtung, mittig und rechts: T1-Wichtung mit Kontrastmittel)

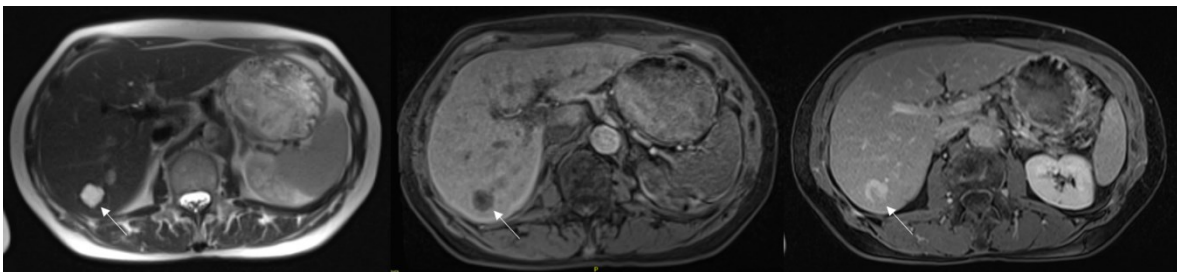


Abbildung 11: Kortikale Nierenzyste der rechten Niere im MRT einer 62-jährigen HRP (T1-Wichtung mit Kontrastmittel)

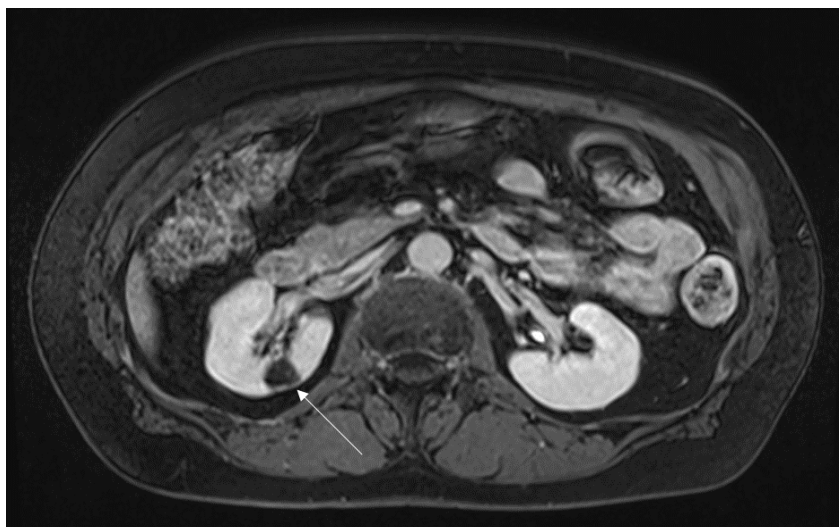


Abbildung 12: Kortikale Nierenzyste der rechten Niere im MRT eines 50-jährigen Mannes (links: T1-Wichtung mit Kontrastmittel, rechts: T2-Wichtung)

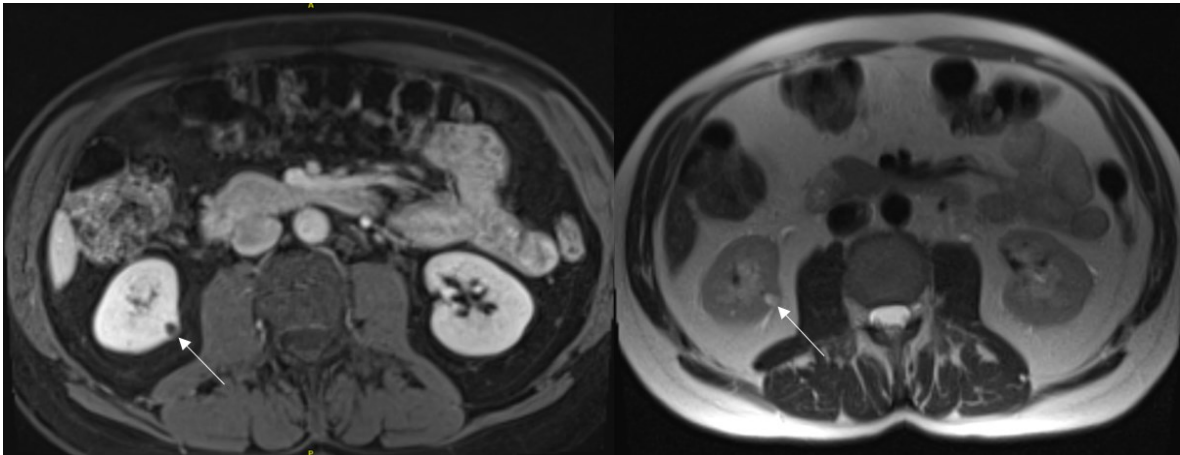
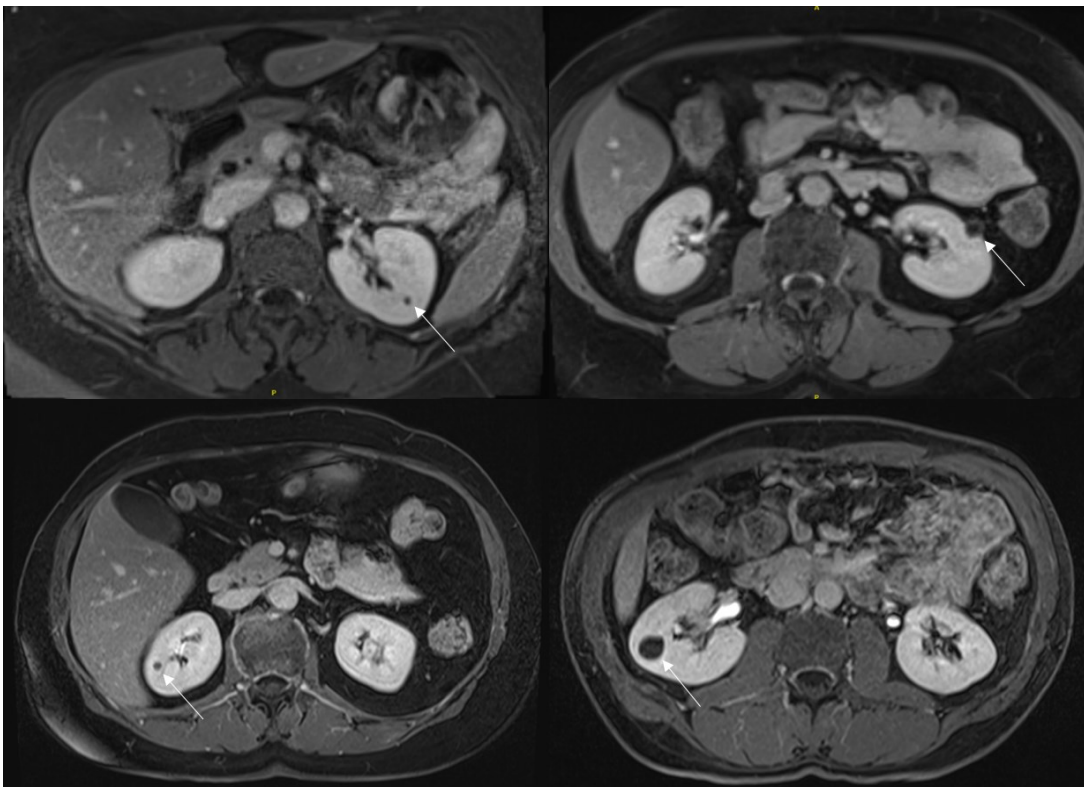


Abbildung 13: Kortikale und Medulläre Nierenzysten der rechten und linken Niere in verschiedenen HRP (alle: T1-Wichtung mit Kontrastmittel)





### 3.2.2. Zusammenhang mit dem Teilnehmeralter

Ein Alter von über 50 Jahren korrelierte nicht signifikant mit generell mehr beobachteten Inzidentalomen ( $p=0,319$ ). Im Fall von Leberzysten, degenerativen Wirbelsäulenläsionen, Cholezystolithiasis, Leberhämangiomen, Duodenaldivertikeln, Wirbelkörperhämangiomen und Nebennierenläsionen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Alter und Häufigkeit der Läsion im untersuchten Kollektiv nachweisen ( $p>0,05$ , siehe Tabelle 6). Nur Nierenzysten und Hiatushernien traten signifikant häufiger im Alter von über 50 Jahren auf (siehe Abbildungen 14/15 und Tabellen 5/6). Es wurden 62 Nierenzysten (82,7%) im Alter von über 50 Jahren und 13 Zysten (17,3%) im Alter von unter 50 Jahren beobachtet. Hiatushernien wurden 15-mal im Alter von über 50 Jahren (93,8%) dokumentiert, im Alter von unter 50 Jahren hingegen nur ein Mal (6,3%). Die Odds Ratio sowie zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte dieser Beobachtung sind in Tabelle 5 dargestellt.

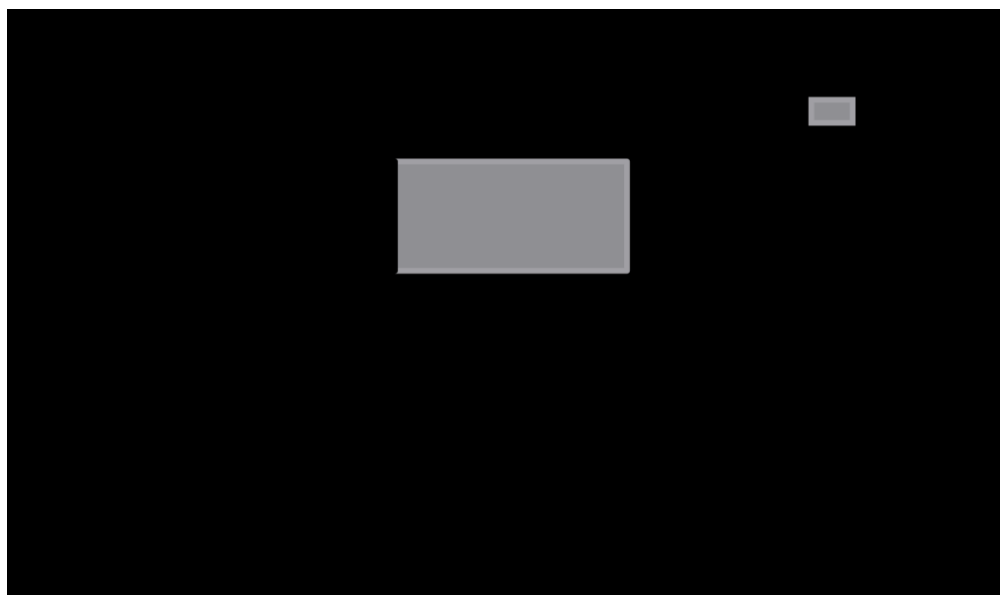
*Tabelle 5: Berechnungen für die Befunde Nierenzyste(n) und Hiatushernien*

<b>Nierenzyste(n)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>		
- Über 50 Jahre:	2,41 (1,20-5,15)	0,0105
- Unter 50 Jahre:	1	
<b>Geschlecht</b>		
- M:	2,21 (1,24-3,95)	0,0054
- W:	1	
<b>Hiatushernie</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>		
- Über 50 Jahre:	6,57 (0,98-281,07)	0,0452
- Unter 50 Jahre:	1	
<b>OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; M = männlich; W = weiblich</b>		

Abbildung 14: HRP mit Nierenzyste(n) nach Alter und Geschlecht



Abbildung 15: HRP mit Hiatushernie nach Alter und Geschlecht



### 3.2.3. Zusammenhang mit dem Teilnehmergeschlecht

Das generelle Auftreten von Inzidentalomen korrelierte nicht mit dem Geschlecht ( $p=0,1539$ ). Jedoch traten im untersuchten Kollektiv Nierenzysten bei Männern

signifikant häufiger auf als bei Frauen ( $p=0,0054$ ; siehe Abbildung 14 und Tabelle 5/6), es wurden insgesamt 34 Nierenzysten bei Frauen (45,3%) und 41 Nierenzysten (54,7%) bei Männern beobachtet. Die Odds Ratio, eine Nierenzyste bei einem Mann zu beobachten, beträgt hier 2,21 (95% CI: 1,24-3,95, siehe Tabelle 5)

### 3.2.4. Zusammenhang mit der Anzahl erkrankter Familienmitglieder

Die Anzahl der am PDAC erkrankten Familienmitglieder korrelierte nicht signifikant mit dem generellen Auftreten von Inzidentalomen ( $p=0,6893$ ). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Anzahl erkrankter Familienmitglieder (drei oder mehr Betroffene) und einer erhöhten Häufigkeit von Leberzysten, Nierenzysten, degenerativen Wirbelsäulenläsionen, Cholezystolithiasis, Leberhämangiomen, Hiatushernien, Duodenaldivertikeln, Wirbelkörperhämangiomen und/oder Nebennierenläsionen nachgewiesen werden ( $p>0,05$ , siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Test auf Korrelation zwischen Befund und Alter, Geschlecht oder Anzahl der erkrankten Verwandten

Befund	p-Wert		
	Alter ( $<50/\geq 50$ )	Geschlecht (m/w)	Anzahl der erkrankten Verwandten ( $<3/\geq 3$ )
Leberzyste(n)	0,2787	0,2297	0,5263
Nierenzyste(n)	0,0105 (Fishers-Exact)	0,0054 (Fishers-Exact)	0,6593
Degenerative Wirbelsäulenerkrankung	0,8464	0,3334	0,4288
Cholezystolithiasis	0,8441	0,8582	0,5056
Leberhämangiom(e)	0,8984	0,3539	0,2273
Hiatushernie	0,0452 (Fishers-Exact)	0,4334	0,3636
Duodenaldivertikel	1	0,8679	0,3352
Wirbelkörperhämangiom(e)	0,5182	0,7667	0,2819
Nebennierenläsion(en)	0,1896	0,2369	0,1978
m = männlich, w = weiblich			

### 3.3. Zusätzliche Bildgebung

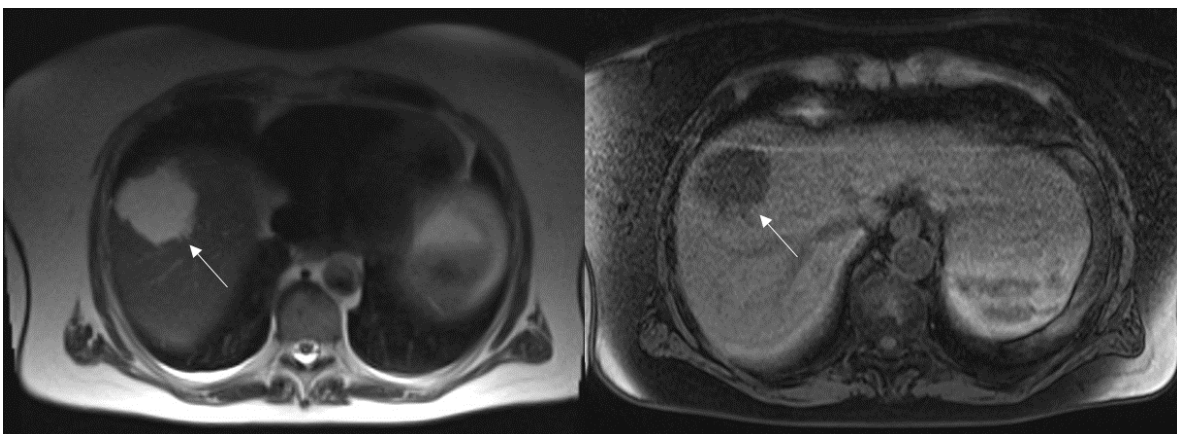
Bei drei Studienteilnehmern (1,1%) wurden auf Grund eines Befundes in der Bildgebung (MRT oder EUS) zusätzliche bildgebende Untersuchungen durchgeführt.

Bei einem 47 Jahre alten Mann bestand nach einer Endosonografie der Verdacht auf ein MALT-Lymphom des Magens. Deshalb wurde zusätzlich eine Gastroskopie durchgeführt. Diese ergab den Befund eines peptischen Ulkus.

Eine 43-Jährige fiel mit kontrastmittelaufnehmenden Läsionen beider Brüste im MRT auf. Daraufhin wurde eine Mammografie durch die gynäkologischen Kollegen in domo angefordert. Diese identifizierten die Läsionen als benigne Fibroadenome der Mammae.

Bei einer 61 Jahre alten weiblichen Teilnehmerin fiel im MRT ein großes Leberhämangiom auf (53x50mm, siehe Abbildung 16). Um dieses genauer beurteilen zu können wurde zusätzlich eine abdominelle Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Die Läsion wurde im Anschluss als Hämangiom vom Typ Ib (nach Bosniak) klassifiziert.

*Abbildung 16: Großes Leberhämangiom vom Typ Ib im Segment 8 einer 62-jährigen HRP, ca. 53x50mm groß, im Verlauf größenkonstant (links: T2-Wichtung nativ, rechts: T1-Wichtung nativ)*

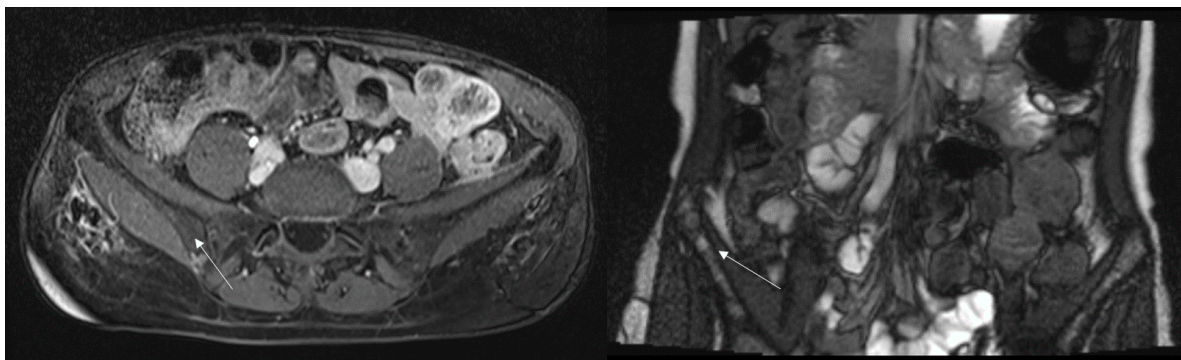


### 3.4. Malignome

Bei vier Studienteilnehmern (1,5%) wurden während des Screenings extrapankreatische Malignome und/oder Tumormetastasen entdeckt. Diese sind in Tabelle 7 dargestellt. Weder die Anzahl der erkrankten Familienmitglieder (p-Wert=0,6229), ein Alter von über 50 Jahren (p-Wert=0,3259) noch die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Geschlecht (p-Wert=0,6428) korrelierten signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Malignomerkrankungen. Bei nur einer Erkrankten war eine *BRCA1*-Keimbahnmutation bekannt.

Eine weibliche Studienteilnehmerin wurde 2004 auf Grund eines Mamma-Karzinoms bei bekannter *BRCA1*-Mutation operiert. 2016 fielen bei ihrer Teilnahme am FaPaCa-Früherkennungsprogramm kontrastmittelaufnehmende Läsionen des rechten Os ilium und der lumbalen Wirbelkörper auf, welche sich als ossäre Metastasen der Brustkrebserkrankung herausstellten (siehe Abbildung 17). Die damals 55 Jahre alte Frau bekam eine Chemotherapie und war am 01.01.2018 am Leben.

*Abbildung 17: Ossäre Metastasen des rechten Os ilium eines vorbekannten Mamma-Karzinoms einer 55-jährigen HRP (links: T1-gewichteter Transversalschnitt mit Kontrastmittel, rechts: T2-gewichteter Koronarschnitt)*



Bei einer weiteren HRP wurde 2009 wegen IPMN-Läsionen eine totale Splenopankreatektomie durchgeführt. 2011 stellte sie sich im Alter von 60 Jahren mit schmerzlosem Ikterus erneut im Screening vor. In den darauffolgenden

Untersuchungen wurde eine im Vergleich zu den Voruntersuchungen größenprogrediente Leberläsion ventral der Anastomose von 22x17mm entdeckt. Außerdem sah man Cholestasezeichen und ein periportales Ödem. Der Laborparameter Bilirubin und der Tumormarker CA 19-9 waren beide erhöht. Zur weiteren Abklärung erfolgte eine sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie der Leber Raumforderung, sowie eine Ableitung der Gallenwege mittels perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD) inklusive Bürstenzytologie. Diese Diagnostik ergab ein Gallengangskarzinom (Bismuth Typ IIIa). Sie unterzog sich daraufhin auswärtig einer erweiterten Leberresektion (Trisegmentektomie), verstarb jedoch unglücklicherweise zwei Wochen nach der Operation auf Grund eines postoperativen Leberversagens.

Eine 47 Jahre alte HRP stellte sich 2015 mit bekanntem hepatisch metastasiertem Mammakarzinom (ED 05/2014) zum FaPaCa-Screening vor. Bei der MRT-Untersuchung entdeckte man neue und größenprogrediente metastasensuspekte Knochenläsionen der Brust- und Lendenwirbelsäule (BWK11: 16x12mm; LWK2: 17x15mm; LWK4: 33x28mm; siehe Abbildung 19). Außerdem zeigte sich im darauffolgenden Jahr eine Größenprogredienz der bekannten Lebermetastase sowie multiple neue hepatische Metastasen unterschiedlicher Größe (S1: 13x11mm; S4a: 13x11mm; S6/7: 29x23mm; siehe Abbildung 18). Sie wurde zur weiteren Evaluation und Therapie an die Kollegen der Gynäkologie verwiesen und war zum Endpunkt der Erhebung (01.01.2018) noch am Leben.

Abbildung 18: Lebermetastasen multipler Lebersegmente eines metastasierten Mamma-Karzinoms einer 47-jährigen HRP (links: T2-Wichtung nativ, rechts: T1-Wichtung nativ)

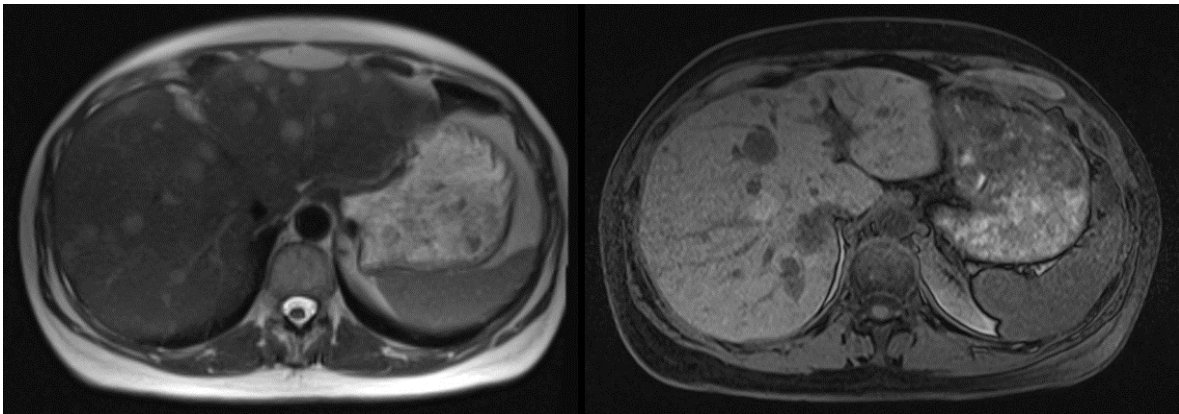
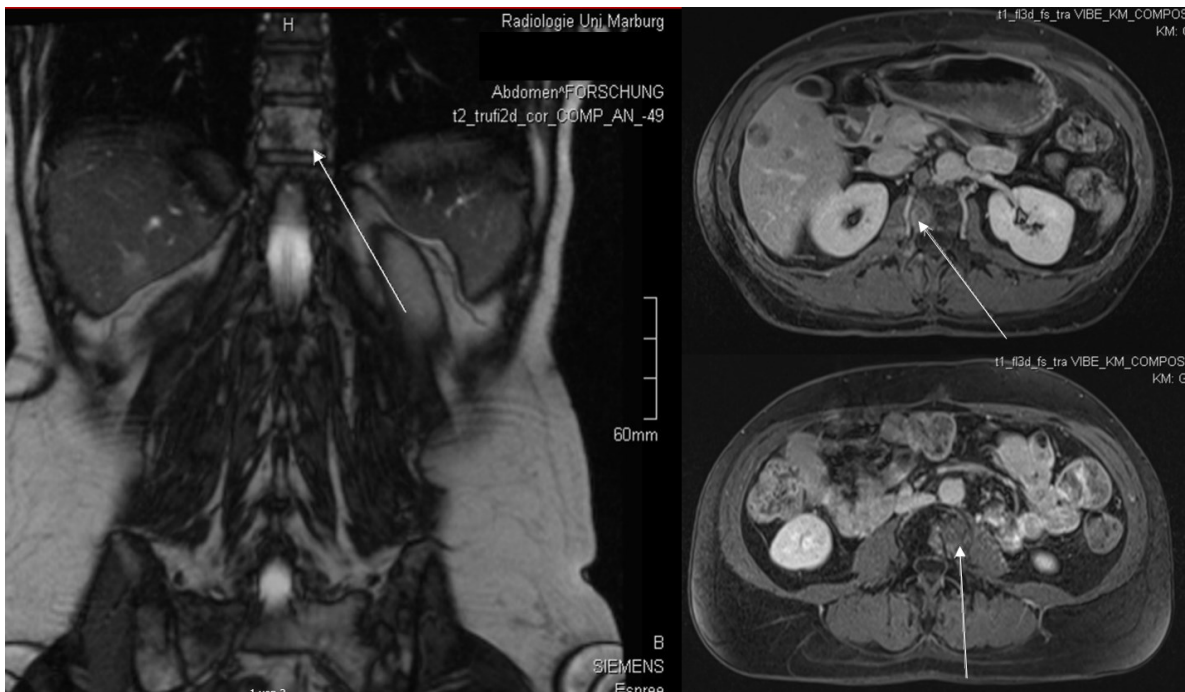


Abbildung 19: Multiple Ossäre Metastasen eines vorbekannten Mamma-Karzinoms einer 47-jährigen HRP (links: T2-gewichteter Koronarschnitt, rechts: T1-gewichtete Transversalschnitte mit Kontrastmittel)



Bei einem 52-jährigen Teilnehmer zeigte das MRT des Abdomens 2015 eine dickwandige, partiell zystische, kortikale Läsion der linken Niere von 15mm Durchmesser (siehe Abbildung 20). Zum Ausschluss einer malignen Raumforderung erfolgte eine urologische Konsiliaruntersuchung, diese empfahlen eine triphasische Nieren-Computertomografie, eine Sonografie der Niere mit Bereitschaft zur Punktion sowie gegebenenfalls eine Freilegung der Läsion mit Nierenteilresektion. Der Studienteilnehmer entschied sich, dies heimatnah durchführen zu lassen. Im November 2015 wurde die Raumforderung auswärts operativ entfernt. Es handelte sich dabei histologisch um ein Nierenzellkarziom der linken Niere im Stadium pT1a, N0, M0, L0, V0, G2, welches in sano R0-reseziert wurde.

*Abbildung 20: Nierenzellkarzinom der linken Niere eines 52-jährigen Mannes (oben links: T2-Wichtung haste, oben rechts: T1-Wichtung nativ, unten links: T1-Wichtung mit Kontrastmittel, unten rechts: Koronarschnitt, T2-Wichtung)*

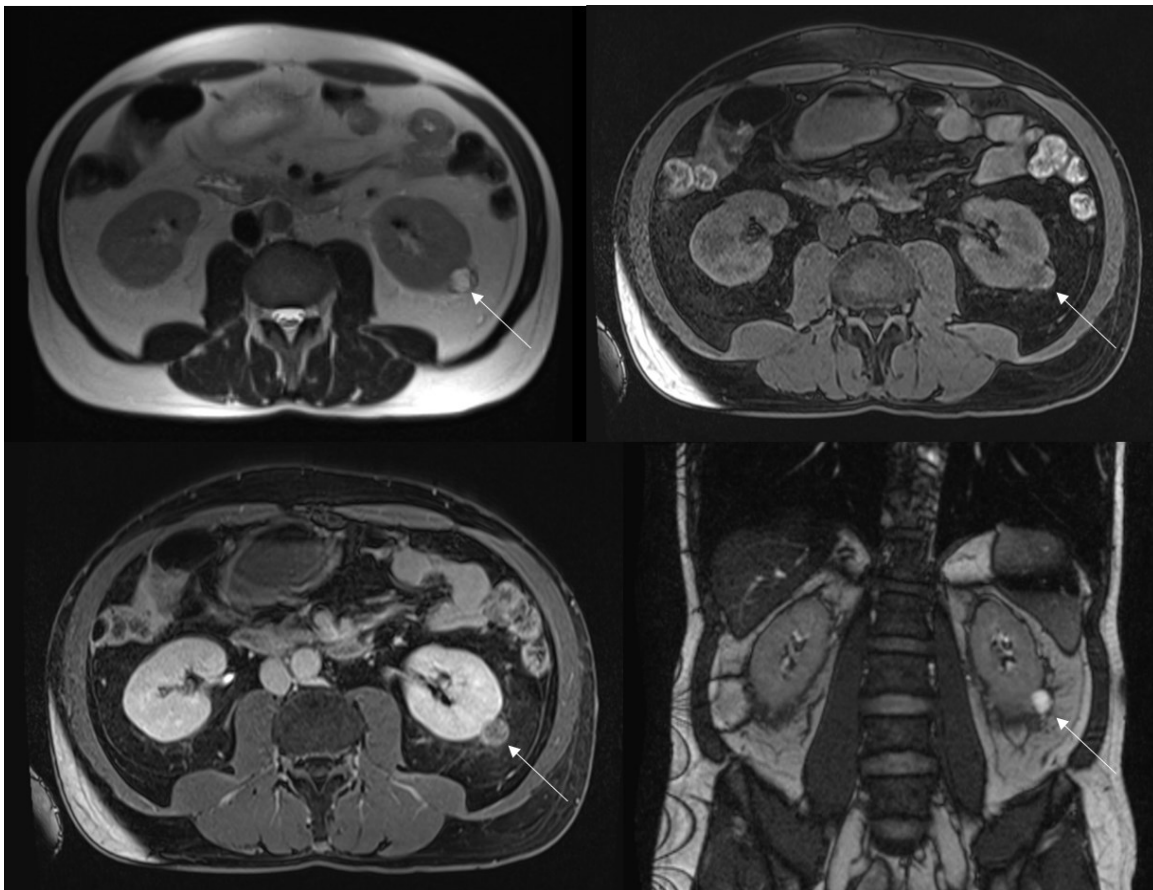




Tabelle 7: Während des Screenings in HRP entdeckte Malignomerkrankungen (modifiziert nach Ibrahim et al. 2018)

Pat.-Nr.	m/w	Art des Malignoms	Alter bei Diagnose	Zeitpunkt der Diagnosedestellung	MRT-Befund	Stadium	Therapie	Status 01.01.2018
1	w	multiple Knochenmetastasen eines Mammakarzinoms	55 Jahre	Mammakarzinom: 2004, Metastasen: 2016	Kontrastmittelaufnehmende Läsionen des rechten Os ilium und der lumbalen Wirbelkörper	UICC IV	Chemotherapie	Lebt mit bestehender Erkrankung
2	w	Klatskin-Tumor	60 Jahre	2011	größtenprogrediente Leberläsion, Cholestase, periportaales Ödem	Bismuth IIIa	Trisegmentektomie	Tod zwei Wochen postoperativ durch Leberversagen
3	w	multiple Leber- und Knochenmetastasen eines Mamma-karzinoms	47 Jahre	Mammakarzinom: 05/2014, Metastasen: 10/2015 (Knochen) und 05/2016 (Leber)	multiple neue und größtenprogrediente Leberläsionen, multiple neue und größtenprogrediente Läsionen der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule	UICC IV	Chemotherapie	Lebt mit bestehender Erkrankung
4	m	Nierenzellkarzinom	52 Jahre	2015	dickwandige partiell zystische kortikale Läsion der linken Niere (15mm)	pT1a, N0, M0, L0, V0, G2, R0	Nierenteilresektion	gesund
UICC = Union for International Cancer Control, m = männlich, w = weiblich								

### 3.5. Operationen

Bei drei weiblichen HRP (1,12%) waren auf Grund von Zufallsbefunden im Screening operative Interventionen notwendig. Diese sind nachfolgend in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Notwendige operative Interventionen bei HRP

Pat.-Nr.	m/w	Befund	Größe der Läsion	Alter bei Diagnose	Zusätzliche Bildgebung	Eingriff	Zeitpunkt des Eingriffs	Diagnose
1	w	zwei solide Raumforderungen der Leber in den Segmenten 7 und 8	S7/8: 35x28mm und S7: 8mm	43 Jahre	Sonografie des Abdomens	Atypische Leberkeilresektion	April 2002 (in Münster)	FNH
2	w	Größenprogredienz bereits seit Jahren bekannter Leberzysten, klinische Symptome (Oberbauchschmerzen und Gewichtsabnahme) und pathologische Laborwerte	S4a: 98x85mm zuvor 80x72mm, S2: 70x61mm zuvor 56x55mm, S6: 34x34mm zuvor 30x29mm	68 Jahre	Sonografie des Abdomens	quere Oberbauchlaparotomie mit Adhäsioolyse, Cholezystektomie und Entdeckung von drei Leberzysten	November 2011	Hepatobiliäres seröses Zystadenom
3	w	kontrastmittelaufnehmende kortikale Raumforderung am Vorderrand der rechten Niere (Zyste nach Bosniak III)	15mm	45 Jahre	Oberbauch MRT mit und ohne KM (in Darmstadt)	Nierenteilresektion	2017 (in Heidelberg)	Onkozytom

FNH = fokale noduläre Hyperplasie; MRT = Magnetresonanztomografie; KM = Kontrastmittel, m = männlich, w = weiblich

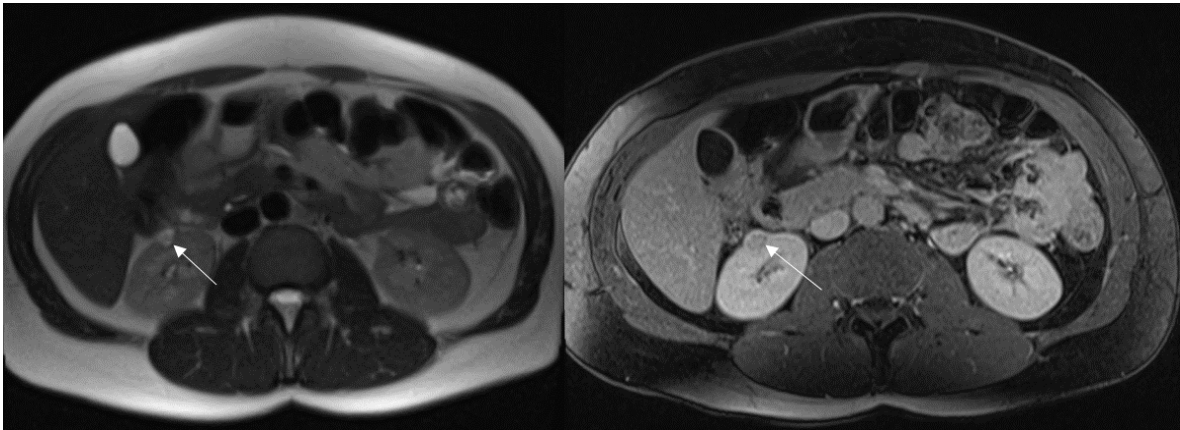
Bei einer HRP wurden im Alter von 43 Jahren im MRT zwei solide Raumforderungen der Leber in den Segmenten 7 und 8 entdeckt (S7/8: 35x28mm und S7: 8mm). In der daraufhin durchgeführten Sonografie des Abdomens bestätigte sich der Befund von zwei echogleichen Läsionen von je ca. 4cm Durchmesser (S6: 39mm und S7: 40mm). Differentialdiagnostisch mussten in diesem Fall benigne Ursachen wie die fokale noduläre Hyperplasie und das Hepatoadenom von malignen Läsionen wie Lebermetastasen abgegrenzt werden. Da die CT-gesteuerte Punktion der Raumforderungen auf Grund ihrer Lage nicht möglich war, empfahl man, eine Probelaparotomie mit Biopsie der Leberläsionen vornehmen zu lassen, wobei wegen pankreatischer Befunde zusätzlich das Pankreas exploriert und gegebenenfalls reseziert werden sollte. Im April 2002 wurde auswärts unter

anderem eine atypische Keilresektion der Leber durchgeführt. Die nachfolgende Histologie des Resektats zeigte eine fokale noduläre Hyperplasie der Leber ohne Anhalt für Malignität.

Eine 68 Jahre alte HRP fiel im Screening durch die Größenprogredienz bereits seit Jahren bekannter Leberzysten auf (S4a: 98x85mm zuvor 80x72mm, S2: 70x61mm zuvor 56x55mm, S6: 34x34mm zuvor 30x29mm). Dazu kamen klinische Symptome wie Oberbauchschmerzen und Gewichtsabnahme, sowie pathologische Laborwerte (Anämie, CRP 60mg/dl, Alkalische Phosphatase und gamma-GT erhöht). Nach der Durchführung einer Sonografie des Abdomens erfolgte im November 2011 eine quere Oberbauchlaparotomie mit Adhäsiolyse, Cholezystektomie und Entdeckung von drei Leberzysten. Histologisch entsprach das entnommene Gewebe einem hepatobiliären serösen Zystadenom mit florid granulierender Entzündung und residuellem atrophischem Leberparenchym ohne Anhalt für Malignität.

Im MRT einer 45 Jahre alten HRP fanden die Radiologen eine kontrastmittelaufnehmende kortikale Raumforderung am Vorderrand der rechten Niere (siehe Abbildung 21). Bei der 12x8mm großen Läsion äußerte sich der Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom. Zur weiteren Abklärung erfolgte auswärts ein weiteres Oberbauch-MRT mit und ohne Kontrastmittel. Dort wurde die Raumforderung als Zyste nach Bosniak III eingestuft, sodass 2017 eine Nierenteilresektion durchgeführt wurde. Bei dem 1,5cm großen, resezierten Tumor handelte es sich histologisch betrachtet um ein Onkozytom ohne Anhalt für Malignität.

Abbildung 21: Onkozytom der rechten Niere einer 45-jährigen HRP (links:T2 Wichtung, rechts:T1-Wichtung mit Kontrastmittel)



## **4. Diskussion**

Die vorgelegte retrospektive Studie zeigt, dass durch die Anwendung bildgebender Verfahren, vor allem MRT, im FaPaCa-Früherkennungsprogramm viele extrapankreatische Inzidentalome entdeckt werden. Diese Läsionen sind jedoch nur in sehr wenigen Fällen maligne (1,5%) oder erfordern zusätzliche Kontrolluntersuchungen (1,1%) bzw. therapeutische Interventionen in Form einer Operation (1,1%).

### **4.1. Entität und Prävalenz von Inzidentalomen**

Die am häufigsten dokumentierten Nebentbefunde unseres Kollektives waren Leberzysten, Nierenzysten, degenerative Wirbelsäulenerkrankungen, Gallensteine und Leberhämangiome, welche zusammen genommen über 75% der gefundenen Inzidentalome darstellen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen aktueller Studien (Carrim & Murchison, 2003; Ibrahim et al., 2019; Morin et al., 2009; Ulus et al., 2016), die sich ebenfalls mit der Häufigkeit von Zufallsbefunden in bildgebenden Untersuchungen (insbesondere MRT) des Abdomens beschäftigten. Auch bei unseren kooperierenden Universitäten in Leiden und Madrid stellten Leberzysten, gefolgt von Nierenzysten, die häufigsten Zufallsbefunde dar. In Leiden wurden insgesamt 34 Leberzysten und 17 Nierenzysten beobachtet, in Madrid handelte es sich um 36 Leberzysten und 24 Nierenzysten. Andere häufige Befunde waren ebenfalls in beiden Programmen Leberhämangiome und Läsionen der Nebennieren (Ibrahim et al., 2019).

Ulus et al. und Morin et al. untersuchten die Befunde von Ganzkörper-MRT-Scans an 118 bzw. 148 asymptomatischen gesunden Probanden. Auch hier waren Nierenzysten, Gallensteine, Leberhämangiome und Leberzysten am häufigsten unter den Inzidentalomen zu finden (Morin et al., 2009; Ulus et al., 2016). Auch Carrim et al. fanden eine hohe Prävalenz von Leber- (18%) und Nierenzysten (41%), als sie die CT-Befunde von Patienten untersuchten, die diese Bildgebung auf Grund anderer Fragestellungen durchführen ließen (Carrim & Murchison, 2003).

Die hohe Prävalenz von degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen wie Osteochondrose und Spondylarthrose bei unseren Studienteilnehmern lässt sich daraus erklären, dass viele ältere Personen gescreent wurden, bei denen diese Erkrankungen häufig auftreten (Armbrecht et al., 2017). Die im FaPaCa-Kollektiv beobachtete Prävalenz von degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen (21,3%) deckt sich im Wesentlichen mit Prävalenzen (Osteochondrose: 26-39%, Spondylarthrose: 10-41%), welche in der nationalen Leitlinie zum spezifischen Kreuzschmerz zu finden sind („AWMF Leitlinie: Spezifischer Kreuzschmerz,” 2017). Somit lässt sich schlussfolgern, dass sich unser untersuchtes Kollektiv aus dem FaPaCa-Screening im Hinblick auf die Entität von benignen Nebenbefunden nicht von der Normalbevölkerung unterscheidet, da auch hier unter anderem Nieren- und Leberzysten die häufigsten Zufallsbefunde darstellen.

#### **4.2. Nierenzysten und Hiatushernien**

Im untersuchten Kollektiv traten Nierenzysten signifikant häufiger bei Männern und bei älteren Personen auf. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Studie von Terada et al., welche 2004 unter anderem das Alter und die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht als Risikofaktoren für die Entwicklung von Nierenzysten definierte (Terada et al., 2004). Auch in anderen CT-basierten Studien konnte dieser Zusammenhang gezeigt werden (Carrim & Murchison, 2003; Chang et al., 2007; Laucks & McLachlan, 1981; Tada et al., 1983). Einfache Nierenzysten vom Typ 1 oder 2, nach Bosniak (Bosniak, 1986), bleiben jedoch meistens asymptomatisch und bedürfen keiner Therapie oder Kontrolluntersuchung (Whelan, 2010). Somit stellt ihre Entdeckung im Screening keinen klinisch relevanten Befund dar. Insgesamt 75 unserer Studienteilnehmer (28%) wiesen mindestens eine Nierenzyste auf. Auch vergleichbare Studien an asymptomatischen Teilnehmern beobachteten Prävalenzen von 10,7 bis zu 41% (Carrim & Murchison, 2003; Chang et al., 2007; Tada et al., 1983; Terada et al., 2004). Unsere Kooperationspartner in Leiden und Madrid beobachteten eine Nierenzystenprävalenz in ihren Pankreaskarzinom-

Risikokollektiven von 7,8% bzw. 28,9% (Ibrahim et al., 2019). Die Prävalenz in unserer Risikogruppe ist somit mit Gruppen aus anderen Studien vergleichbar. Der festgestellte signifikante Zusammenhang zwischen einem Alter von über 50 Jahren und dem Vorhandensein einer Hiatushernie kann ebenfalls dadurch begründet werden, dass ein höheres Lebensalter einen Risikofaktor für das Auftreten von Hiatushernien darstellt (Yu et al., 2018). Unser beobachtetes Konfidenzintervall des Odds Ratio ist dabei sehr groß und der Zusammenhang eher schwach, dies kann auf die mit 16 HRP relativ kleine Anzahl von Hiatushernien, insbesondere bei Teilnehmern unter 50 Jahren im Kollektiv zurückgeführt werden. Axiale Hiatushernien sind ein oft beobachteter Befund in der Normalbevölkerung und werden häufig als Zufallsbefund bildgebender Untersuchungen entdeckt (Revelli et al., 2015). Viele von ihnen verursachen keine Symptome und bedürfen auch keiner weiteren Therapie. Manche Hiatushernien fallen jedoch durch Refluxbeschwerden (GERD) auf und sind demnach therapie- und kontrollbedürftig, da chronischer Reflux einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus und dem damit assoziierten Adenokarzinom des gastrooesophagealen Übergangs (AEG) darstellt (Andrici et al., 2013; Hyun & Bak, 2011).

#### **4.3. Prävalenz von Leberzysten**

Leberzysten sind ein häufiger Befund in der gesunden Bevölkerung in bildgebenden Untersuchungen, wenngleich sie selten klinisch relevant werden, da sie meist asymptomatisch sind. Die geschätzte Prävalenz von einfachen, nicht infektiös bedingten, asymptomatischen Leberzysten liegt in ultraschall- und CT-basierten Studien zwischen 2,5% und 24% (Carrim & Murchison, 2003; Gaines & Sampson, 1989; Horta et al., 2015; Kaltenbach et al., 2016; Mathieu et al., 1997; Mortelé & Ros, 2001; Sheybani et al., 2017). In unserer Gruppe wurde bei 37,3% der Studienteilnehmer mindestens eine Leberzyste diagnostiziert. Diese Zahl ist somit etwas höher als die Prävalenz von Leberzysten in den Vergleichsstudien. Dies stellt uns vor die Frage, ob die HRP in unserem FPC-Screeningprogramm häufiger von Leberzysten betroffen sind als die Normalbevölkerung. Im vergleichbaren

Studienkollektiv in Leiden wurden bei 34 von 217 Studienteilnehmern (15,67%) Leberzysten beobachtet. Im spanischen HRP-Kollektiv war die Prävalenz mit 43,37% (36 von 83 Teilnehmern) sogar noch höher (Ibrahim et al., 2019). Diese Ergebnisse könnten dadurch erklärbar sein, dass die Häufigkeit von Leberzysten mit dem Alter ansteigt (Carrim & Murchison, 2003) und dass viele FPC-Hochrisikopersonen das Screening erst im Alter über 50 Jahren beginnen. In Leiden beispielsweise startete das Screening im Mittel mit 51,5 Jahren, in Madrid waren die HRP zum Beginn des Screenings durchschnittlich 50 Jahre alt (Ibrahim et al., 2019). Allerdings besteht trotzdem die Möglichkeit, dass unser FPC-Kollektiv generell zu zystischen Erkrankungen verschiedener Organsysteme neigt, zumal der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Leberzysten und einem Alter von über 50 Jahren bei unserem Kollektiv nicht statistisch signifikant war und das Früherkennungsprogramm in Marburg durchschnittlich mit 48 Jahren begonnen wurde.

#### **4.4. Entdeckung von malignen Inzidentalomen**

Bei insgesamt vier HRP (1,5%) unseres Studienkollektivs wurde im Verlauf des Früherkennungsprogrammes eine maligne extrapankreatische Erkrankung festgestellt. Die frühe Entdeckung der Tumorerkrankung durch Teilnahme am Screening ermöglichte es einem Studienteilnehmer, vollständig von seinem Nierenzellkarzinom geheilt zu werden. Auch durch die Entdeckung noch bisher unbekannter Metastasen eines bereits behandelten Mammakarzinoms konnte zwei Teilnehmerinnen frühzeitig eine Chemotherapie angeboten werden, um den Krankheitsprogress zu verlangsamen, noch bevor dieser in Nachsorgeuntersuchungen aufgefallen wäre.

Auch unsere Kooperationen in Leiden und Madrid untersuchten Ihre Studienteilnehmer auf extrapankreatische Neoplasien. Maligne Befunde außerhalb des Pankreas gab es nur im Leidener Kollektiv. Die dort gescreenen 214 HRP wiesen alle eine *CDKN2A* Mutation auf. Dabei wurden insgesamt 7 maligne Läsionen (3,3%) entdeckt. Es handelte sich um zwei Nierenzellkarzinome, ein



metastasiertes kolorektales Karzinom, ein NEC der Leber, ein GIST, Metastasen eines Mammakarzinoms und Metastasen eines Melanoms. Dies bestätigt, dass HRP mit einer *CDKN2A*-Keimbahnmutation ein erhöhtes Risiko für extrapankreatische Malignome aufweisen (Ibrahim et al., 2019). In unserer Kohorte wurden jedoch unter den vier teilnehmenden HRP mit *CDKN2A* -Mutation bisher keine Malignome beobachtet. Ursächlich hierfür ist mit hoher Wahrscheinlichkeit die mit 4 Personen zu kleine Stichprobengröße. Insgesamt ließ sich aus unseren Daten keine Hochrisikogruppe (z.B. hohes Alter, bestimmtes Geschlecht oder hohe Anzahl von am Pankreaskarzinom erkrankten Familienmitgliedern, Keimbahnmutation) für maligne Zufallsbefunde definieren, da mit insgesamt nur vier malignen Befunden ebenfalls die Stichprobengröße zu klein war.

Wie bei einem unserer HRP und zwei Probanden des Leidener Studienkollektivs (Ibrahim et al., 2019) werden insbesondere asymptomatische Nierenzellkarzinome in bildgebenden Untersuchungen als Zufallsbefund entdeckt (Guðmundsson et al., 2011; Mevorach et al., 1992; Tsui et al., 2000). Das Nierenzellkarzinom steht in Deutschland an 10ter Stelle der häufigsten Krebsneuerkrankungen. Das Durchschnittsalter für die Diagnose liegt für Männer derzeit bei 68 Jahren, Frauen erkranken mit durchschnittlich 71 Jahren ein wenig später ("AWMF Leitlinie: Diagnostik, Therapie Und Nachsorge Des Nierenzellkarzinoms"). Einige Studien beobachteten, dass zufällig entdeckte Nierenzellkarzinome signifikant häufiger frühen Tumorstadien zuzuordnen sind als bereits symptomatische Karzinome (Gudbjartsson et al., 2005; Nakano et al., 1992; Sand et al., 2013; Tsui et al., 2000). Die frühe Entdeckung eines Nierenzellkarzinoms, wenn es noch asymptomatisch und lokal begrenzt ist, erlaubt in den meisten Fällen eine kurative parenchymsparende Resektion, ohne dass die gesamte Niere entfernt werden muss ("AWMF Leitlinie: Diagnostik, Therapie Und Nachsorge Des Nierenzellkarzinoms,"; Carini et al., 2006; Tsui et al., 2000). Durch diese Teilresektion wird gewährleistet, dass die Patienten nur wenig von Ihrer Nierenfunktion einbüßen und geringere OP-Risiken in Kauf nehmen müssen. Somit kann die frühzeitige Entdeckung dieser Tumoren einen Vorteil für die gescreenten Individuen darstellen. Im Gegenteil dazu zeigen andere Publikationen, dass die erhöhte Zahl an Resektionen auf Grund von

Nierenzellkarzinomen nicht zu einer sinkenden Mortalitätsrate dieser führt und somit nicht alle Patienten von einer Behandlung insbesondere kleiner renaler Karzinome profitieren (Hollingsworth et al., 2006; Welch & Black, 2010).

#### **4.5. Klinisches Management von Inzidentalomen**

Sowohl in der klinischen Praxis als auch wie bei uns im Rahmen von Studien stehen Ärzte häufig vor der Frage, wie mit Zufallsbefunden in der Bildgebung umgegangen werden sollte, da hierfür keine einheitlichen Richtlinien existieren. Mit dieser Problematik beschäftigte sich unter anderem das Incidental Findings Committee (IFC) des American College of Radiology (ACR). Seit Oktober 2010 veröffentlicht dieses Komitee in ihren ‚White Papers‘ Algorithmen zum Management von Inzidentalomen in bildgebenden Untersuchungen (Berland et al., 2010; [www.acr.org](http://www.acr.org)). Geordnet nach Organsystemen stehen diese Publikationen im Journal of The American College of Radiology (JACR) zur Verfügung ([www.jacr.org](http://www.jacr.org)). Ziel ist es dabei, durch standardisiertes Vorgehen Patienten vor den psychologischen, finanziellen und körperlichen Konsequenzen unnötiger zusätzlicher Diagnostik zu schützen, dabei aber trotzdem potentiell relevante Inzidentalome zu erkennen (Berland et al., 2010). Für die präsentierte Studie ist insbesondere die Publikation zum Management von Leberbefunden (Gore et al., 2017) relevant, da diese im untersuchten Kollektiv am häufigsten beobachtet wurden. Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte dieses Algorithmus kurz vorgestellt.

Im Falle von Leberbefunden wird im Algorithmus empfohlen, Läsionen, die weniger als einen Zentimeter messen, bei Niedrigrisikopatienten nicht zu kontrollieren. Patienten mit niedrigem Risiko sind solche ohne bekannte Malignomerkrankung, ohne hepatische Dysfunktion und ohne andere hepatische Risikofaktoren, wie beispielsweise Alkoholabusus oder Hepatitis. Auch Läsionen, die eindeutig benigne Kriterien in der Bildgebung aufweisen, bedürfen unabhängig vom persönlichen Risiko keiner weiteren Kontrolle. Benigne radiologische Merkmale sind dabei eine scharfe Begrenzung, Homogenität, eine Dichte von weniger als 20 Hounsfield-

Einheiten und charakteristisches Signalverhalten benigner Leberläsionen (FNH, Hämangiome, Fettverteilungsstörungen). Größere Läsionen (>1cm) in Hochrisikopersonen (bekannte Malignomerkrankung, Leberfunktionsstörung, etc.) ohne benigne Charakteristika sollten im Gegensatz dazu kontrolliert und, wenn nötig, biopsiert werden. Die MRT ist dabei Mittel der Wahl zur Kontrolle von inzidentell entdeckten Leberläsionen (Gore et al., 2017).

Analog zu diesen Empfehlungen existieren weitere hilfreiche Algorithmen, unter anderem zu den in dieser Arbeit ebenfalls häufig beobachteten inzidentellen Läsionen der Nieren (Herts et al., 2018) und Nebennieren (Mayo-Smith et al., 2017).

#### **4.6. Psychologische Konsequenzen der Entdeckung von Inzidentalomen**

Bei manchen HRP verursacht die Entdeckung eines Nebebefundes, mit dem sie nicht gerechnet haben, Stress und Angst. Die Sorge ist dabei umso größer, je höher der Patient die Signifikanz der Läsion subjektiv einschätzt. Diese subjektive Einschätzung weicht dabei oft von der Einschätzung der behandelnden Ärzte ab (Schmidt et al., 2013). Dazu kommt, dass vor allem benigne Nebebefunde häufig nur im Arztbrief erwähnt werden, ohne dass der Patient persönlich über die Harmlosigkeit der Läsion aufgeklärt wird. In einer deutschen Studie von Schmidt et. al gab immerhin ein Drittel der Teilnehmer an, sich ein Gespräch mit den befundenden Radiologen zu wünschen (Schmidt et al., 2013). Wolf et al. kommen 2008 zu dem Ergebnis, dass die Möglichkeit der Entdeckung von Inzidentalomen vor Studienbeginn mit den Studienteilnehmern im Rahmen der Einverständniserklärung kommuniziert werden sollte. Dabei sollten vom aufklärenden Arzt gezielte Beispiele genannt werden (bspw. Leber- oder Nierenzysten in bildgebenden Untersuchungen). Außerdem sollte vorher besprochen werden, ob die Patienten im Rahmen eines Nebebefundes über diesen informiert werden wollen, falls dieser keine klinische Konsequenz hat (Wolf et al., 2008).

Auch für Schmidt et. al ist die Information der Patienten über Nebebefunde wichtig, um psychologischen Stress zu minimieren. Wenn der Patient die Aufklärung über

Inzidentalome wünscht, sollten diese so im Gespräch mit ihm kommuniziert werden, dass er in der Lage ist, ihre klinische Signifikanz einzuschätzen, um unnötige Angst und weitere, nicht benötigte, Untersuchungen zu verhindern. Hierbei kann es unter Umständen hilfreich sein, den Hausarzt des Patienten ebenfalls zu informieren. Die ausschließlich postalische Mitteilung von inzidentellen Befunden ist zu vermeiden. (Schmidt et al., 2013).

Miller et al. beschäftigten sich 2008 mit der ethischen Frage, welche Verpflichtungen Inzidentalome für wissenschaftlich tätige Ärzte gegenüber ihren Studienpatienten mit sich bringen. Sie kamen dabei zu dem Schluss, dass Ärzte in forschender Rolle zwar ein anderes Verhältnis zu ihren Patienten haben als klinisch behandelnde Ärzte, jedoch auch reine Wissenschaftler die Pflicht haben, auf inzidentelle Befunde zu reagieren und potenziell signifikante Läsionen adäquat offenzulegen. Diese Reaktion auf Inzidentalome ziehe jedoch keine Pflicht nach sich, aktiv nach ihnen zu suchen oder Nachsorge anzubieten (Miller et al., 2008).

#### **4.7. Stärken und Grenzen der Studie**

Der größte Vorteil unserer Studie war, dass das untersuchte FaPaCa-Kollektiv mit 268 Studienteilnehmern eine sehr große Risikogruppe darstellt, wenn man bedenkt, dass das FPC eine sehr seltene Erkrankung ist. Auch die lange Beobachtungszeit von durchschnittlich 36 Monaten und das breite Altersspektrum der HRP (zwischen 25 und 73 Jahren bei der ersten Teilnahme am Screening) zählen zu den Stärken unserer Studie. Außerdem wurden alle Magnetresonanztomografien von erfahrenen Radiologen beurteilt bzw. die Endosonografien von erfahrenen Gastroenterologen durchgeführt, sodass eine niedrige Rate an falsch-positiven und/oder falsch-negativen Befunden anzunehmen ist.

Die Studie weist allerdings auch einige Limitationen auf. Eine Schwäche stellt das retrospektive Studiendesign dar. Außerdem wurde der Body-Mass-Index (BMI) der Teilnehmer nicht erhoben, sodass ein eventueller Zusammenhang zwischen den erhobenen Befunden und dem Körpergewicht der Probanden nicht untersucht werden konnte. Übergewicht (gemessen an einem erhöhten BMI) stellt sowohl einen

Risikofaktor für Nierenzysten (Suher et al., 2006), Hiatushernien (Yu et al., 2018), als auch für Gallensteine (Erlinger, 2000) dar und ist mit steigendem Alter häufiger zu finden. Morin et al. beobachteten, dass in ihrer untersuchten Kohorte im Vergleich zu Normalgewichtigen 5-mal mehr Inzidentalome bei übergewichtigen Patienten entdeckt wurden (Morin et al., 2009).

Zusätzlich handelt es sich beim vorliegenden Kollektiv nur um Teilnehmer ohne diagnostiziertes PDAC, andere Vorerkrankungen spielten als Ein- bzw. Ausschlusskriterien keine Rolle. Dadurch konnten Zusammenhänge zwischen eventuell vorhandenen Nebenerkrankungen der HRP und Auftreten von Inzidentalomen nicht analysiert werden.

Des Weiteren wurden die bildgebenden Untersuchungen primär angefertigt, um Abnormalitäten des Pankreas beurteilen zu können. Die Suche nach Inzidentalomen stand somit nicht im Fokus der die Bildgebung beurteilenden Radiologen. Auf diese Weise wäre es möglich, dass nicht alle Nebenfunde (vor Allem nicht die von niedriger klinischer Relevanz) im schriftlichen Befund dokumentiert wurden. Außerdem ist auch zu erwähnen, dass die Befunde nur punktuell von den untersuchenden Radiologen reevaluiert wurden. Andererseits wurde durch diese „Verblindung“ verhindert, dass Patienten mit eindeutig benignem Nebenfund unnötigerweise zusätzlicher Diagnostik zugeführt werden, was auch als Stärke der Studie betrachtet werden kann.

Zuletzt beschränken sich die bildgebenden Untersuchungen des FaPaCa-Screeningprogramms im Wesentlichen auf das Abdomen und das kleine Becken. Zwar können basale Lungenabschnitte und Teile der Mamma mitbeurteilt werden, eventuelle Inzidentalome der oberen Thoraxabschnitte, des Kopf-Hals-Bereichs und der Extremitäten blieben uns dadurch verborgen.

## 5. Zusammenfassung

Das familiäre Pankreaskarzinom (FPC) ist eine seltene, meist autosomal vererbte hereditäre Krebserkrankung, deren genetische Ursache bis dato nicht eindeutig ermittelt werden konnte. In den vergangenen Jahren etablierten sich einige nationale Fallsammlungen, unter anderem das FaPaCa-Register. Das Ziel hierbei war die genetischen Ursachen zu detektieren und Hochrisikopersonen (HRP) von FPC-Familien in einem Früherkennungsprogramm zu untersuchen. Idealerweise konnten dadurch kleine PDAC und, noch besser, deren hochgradige Vorläuferläsionen frühzeitig aufgedeckt werden, um möglichst eine Heilung zu erzielen. Zu den bevorzugten Untersuchungsmethoden gehören hierbei die MRT und die Endosonografie. Im Rahmen dieser Früherkennungsprogramme werden häufig beim Screening asymptomatischer Personen auch extrapankreatische Inzidentalome benigner und maligner Art, entdeckt. Ziel der vorgelegten Studie war, zu untersuchen, wieviele der HRP im FaPaCa-Programm extrapankreatische benigne und maligne Inzidentalome aufweisen und wie sich das Spektrum der Inzidentalome von den Befunden in anderen Früherkennungsprogrammen unterscheidet. Deshalb wurden die MRT- und Endosonographie-Befunde des FaPaCa-Programms retrospektiv ausgewertet.

Bei 213 von 268 (79,5%) untersuchten HRPs wurde während der Teilnahme am Früherkennungsprogramm mindestens ein extrapankreatisches Inzidentalom gefunden. Zu den häufigsten Zufallsbefunden des Kollektivs gehören Leberzysten (37,3%) und Nierenzysten (28,0%). Die meisten dieser Inzidentalome haben keine klinische Relevanz, maligne oder interventionsbedürftige Befunde sind selten (<3%). Die gefundenen benignen Inzidentalome unterscheiden sich in ihrer Entität und Häufigkeit nicht wesentlich von denen, die in anderen FPC-Früherkennungsprogrammen und in Studien an asymptomatischen Probanden gefunden werden.

Teilnehmer von Früherkennungsprogrammen sollten vor Beginn eines Screenings darüber aufgeklärt werden, dass durch die Untersuchungen Inzidentalome entdeckt werden können, die unter Umständen auch diagnostische und therapeutische

Konsequenzen nach sich ziehen. Zur Erleichterung des Umgangs mit solchen Inzidentalomen in bildgebenden Untersuchungen existieren Leitlinien, anhand derer je nach Ursprungsort das jeweilige Inzidentalom gemanagt werden sollte.

## 6. Summary

Familial pancreatic cancer (FPC) is a rare, mostly autosomal hereditary hereditary cancer whose genetic cause has not yet been clearly determined. In recent years, several national case collections have been established, including the FaPaCa registry. The aim was to detect the genetic causes and to examine high-risk individuals (HRP) of FPC families in an early detection program. Ideally, small PDAC and, even better, their high-grade precursor lesions could be detected early to achieve a cure if possible. MRI and endosonography are among the preferred examination methods. In the context of these early detection programs, extrapancreatic incidental tumors of benign and malignant nature are often detected in the screening of asymptomatic individuals. The aim of the presented study was to investigate how many of the HRP in the FaPaCa program show extrapancreatic benign and malignant incidentalomas and how the spectrum of incidentalomas differs from the findings in other screening programs. Therefore, the MRI and endosonographic findings of the FaPaCa program were evaluated retrospectively.

In 213 of 268 (79.5%) HRPs examined, at least one extrapancreatic incidentaloma was found during participation in the screening program. The most frequent random findings of the collective included liver cysts (37.3%) and kidney cysts (28.0%). Most of these incidentalomas have no clinical relevance, malignant tumours or findings that need further intervention are rare (<3%). The benign incidentalomas found do not differ significantly in their entity and frequency from those found in other FPC screening programs and in studies in asymptomatic subjects.

Participants in screening programs should be informed before the start of screening that the tests may detect incidentalomas, which may also have diagnostic and therapeutic consequences. Guidelines exist to facilitate the handling of such

incidentalomas in imaging examinations, which should be used to manage the respective incidentaloma depending on its localisation.



## 7. Literaturverzeichnis

- Al-Sukhni, W., Borgida, A., Rothenmund, H., Holter, S., Semotiuk, K., Grant, R., Wilson, S., Moore, M., Narod, S., Jhaveri, K., Haider, M. A., & Gallinger, S. (2012). Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: An eight-year experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 16(4), 771–783.  
<https://doi.org/10.1007/s11605-011-1781-6>
- Andrici, J., Tio, M., Cox, M. R., & Eslick, G. D. (2013). Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(3), 415–431. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07199.x>
- Armbrecht, G., Felsenberg, D., Ganswindt, M., Lunt, M., Kaptoge, S. K., Abendroth, K., Aroso Dias, A., Bhalla, A. K., Cannata Andia, J., Dequeker, J., Eastell, R., Hoszowski, K., Lyritis, G., Masaryk, P., van Meurs, J., Miazgowski, T., Nuti, R., Poór, G., Redlund-Johnell, I., . . . Reeve, J. (2017). Degenerative inter-vertebral disc disease osteochondrosis intervertebralis in Europe: Prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(7), 1189–1199.  
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex040>
- AWMF Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.htm>. (vom 28.12.2019) <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html> (vom 28.12.2019)
- AWMF Leitlinie: Spezifischer Kreuzschmerz: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC): Spezifischer Kreuzschmerz, Langversion, Dezember 2017, AWMF Registernummer: 033 - 051, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/033-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-)

- 051I\_S2k\_Spezifischer\_Kreuzschmerz\_2018-02.pdf. (2017). AWMF.  
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/033-051.html> (vom 27.12.2019)
- Bartsch, D. K. (2003). Familial pancreatic cancer. *The British Journal of Surgery*, 90(4), 386–387. <https://doi.org/10.1002/bjs.4127>
- Bartsch, D. K., Sina-Frey, M., Ziegler, A., Hahn, S. A., Przypadlo, E., Kress, R., Gerdes, B., & Rieder, H. (2001). Update of familial pancreatic cancer in Germany. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [Et Al.]*, 1(5), 510–516.  
<https://doi.org/10.1159/000055853>
- Bartsch, D. K., Slater, E. P., Carrato, A., Ibrahim, I. S., Guillen-Ponce, C., Vasen, H. F. A., Matthäi, E., Earl, J., Jendryschek, F. S., Figiel, J., Steinkamp, M., Ramaswamy, A., Vázquez-Sequeiros, E., Muñoz-Beltran, M., Montans, J., Mocci, E., Bonsing, B. A., Wasser, M., Klöppel, G., . . . Gress, T. M. (2016). Refinement of screening for familial pancreatic cancer. *Gut*, 65(8), 1314–1321.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311098>
- Bartsch, D. K., Gress, T. M., & Langer, P. (2012). Familial pancreatic cancer—current knowledge. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 9(8), 445–453. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.111>
- Bartsch, D. K., Kress, R., Sina-Frey, M., Grützmann, R., Gerdes, B., Pilarsky, C., Heise, J. W., Schulte, K.-M., Colombo-Benkmann, M., Schleicher, C., Witzigmann, H., Pridöhl, O., Ghadimi, M. B., Horstmann, O., Bernstorff, W. von, Jochimsen, L., Schmidt, J., Eisold, S., Estévez-Schwarz, L., . . . Rieder, H. (2004). Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *International Journal of Cancer*, 110(6), 902–906. <https://doi.org/10.1002/ijc.20210>
- Bartsch, D. K., Sina-Frey, M., Lang, S., Wild, A., Gerdes, B., Barth, P., Kress, R., Grützmann, R., Colombo-Benkmann, M., Ziegler, A., Hahn, S. A., Rothmund, M., & Rieder, H. (2002). Cdkn2a germline mutations in familial pancreatic cancer. *Annals of Surgery*, 236(6), 730–737.  
<https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000036393.89509.4E>

- Berland, L. L., Silverman, S. G., Gore, R. M., Mayo-Smith, W. W., Megibow, A. J., Yee, J., Brink, J. A., Baker, M. E., Federle, M. P., Foley, W. D., Francis, I. R., Herts, B. R., Israel, G. M., Krinsky, G., Platt, J. F., Shuman, W. P., & Taylor, A. J. (2010). Managing incidental findings on abdominal CT: White paper of the ACR incidental findings committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 7(10), 754–773. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2010.06.013>
- Bosniak, M. A. (1986). The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*, 158(1), 1–10. <https://doi.org/10.1148/radiology.158.1.3510019>
- Brand, R. E., Lerch, M. M., Rubinstein, W. S., Neoptolemos, J. P., Whitcomb, D. C., Hruban, R. H., Brentnall, T. A., Lynch, H. T., & Canto, M. I. (2007). Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut*, 56(10), 1460–1469. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.108456>
- The Breast Cancer Linkage Consortium (1999). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(15), 1310–1316.
- Brune, K., Abe, T., Canto, M., O'Malley, L., Klein, A. P., Maitra, A., Volkan Adsay, N., Fishman, E. K., Cameron, J. L., Yeo, C. J., Kern, S. E., Goggins, M., & Hruban, R. H. (2006). Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*, 30(9), 1067–1076.
- Canto, M. I., Goggins, M., Hruban, R. H., Petersen, G. M., Giardiello, F. M., Yeo, C., Fishman, E. K., Brune, K., Axilbund, J., Griffin, C., Ali, S., Richman, J., Jagannath, S., Kantsevov, S. V., & Kalloo, A. N. (2006). Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: A prospective controlled study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 4(6), 766-81; quiz 665. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.02.005>
- Canto, M. I., Harinck, F., Hruban, R. H., Offerhaus, G. J., Poley, J.-W., Kamel, I., Nio, Y., Schulick, R. S., Bassi, C., Kluijdt, I., Levy, M. J., Chak, A., Fockens, P., Goggins, M., & Bruno, M. (2013). International Cancer of the Pancreas

- Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*, 62(3), 339–347.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303108>
- Carini, M., Minervini, A., Lapini, A., Masieri, L., & Serni, S. (2006). Simple Enucleation for the Treatment of Renal Cell Carcinoma Between 4 and 7 cm in Greatest Dimension: Progression and Long-Term Survival. *Journal of Urology*, 175(6), 2022–2026. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00275-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00275-8)
- Carrim, Z. I., & Murchison, J. T. (2003). The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clinical Radiology*, 58(8), 626–629. [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(03\)00165-x](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(03)00165-x)
- Chang, C.-C., Kuo, J.-Y., Chan, W.-L., Chen, K.-K., & Chang, L. S. (2007). Prevalence and Clinical Characteristics of Simple Renal Cyst. *Journal of the Chinese Medical Association*, 70(11), 486–491. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(08\)70046-7](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70046-7)
- Cleary, S. P., Gryfe, R., Guindi, M., Greig, P., Smith, L., Mackenzie, R., Strasberg, S., Hanna, S., Taylor, B., Langer, B., & Gallinger, S. (2004). Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: Analysis of actual 5-year survivors. *Journal of the American College of Surgeons*, 198(5), 722–731.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.01.008>
- Couch, F. J., Johnson, M. R., Rabe, K. G., Brune, K., Andrade, M. de, Goggins, M., Rothenmund, H., Gallinger, S., Klein, A., Petersen, G. M., & Hruban, R. H. (2007). The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(2), 342–346. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0783>
- Del Chiaro, M., Zerbi, A., Falconi, M., Bertacca, L., Polese, M., Sartori, N., Boggi, U., Casari, G., Longoni, B. M., Salvia, R., Caligo, M. A., Di Carlo, V., Pederzoli, P., Presciuttini, S., & Mosca, F. (2007). Cancer risk among the relatives of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology : Official Journal*

- of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [Et Al.], 7(5-6), 459–469. <https://doi.org/10.1159/000108963>
- Deutschbein, T., & Fassnacht, M. (2017). Erste Europäische Leitlinie zum Nebennieren-Inzidentalom. *Bayerisches Ärzteblatt*, 72(4), 144–148. <https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/inhalte/details/news/detail/News/erste-europaeische-leitlinie-zum-nebennieren-inzidentalom.html> (vom 22.12.2019)
- Earl, J., Yan, L., Vitone, L. J., Risk, J., Kemp, S. J., McFaul, C., Neoptolemos, J. P., Greenhalf, W., Kress, R., Sina-Frey, M., Hahn, S. A., Rieder, H., & Bartsch, D. K. (2006). Evaluation of the 4q32-34 locus in European familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 15(10), 1948–1955. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0376>
- Eberle, M. A., Pfützer, R., Pogue-Geile, K. L., Bronner, M. P., Crispin, D., Kimmey, M. B., Duerr, R. H., Kruglyak, L., Whitcomb, D. C., & Brentnall, T. A. (2002). A new susceptibility locus for autosomal dominant pancreatic cancer maps to chromosome 4q32-34. *American Journal of Human Genetics*, 70(4), 1044–1048. <https://doi.org/10.1086/339692>
- Ehrenthal, D., Haeger, L., Griffin, T., & Compton, C. (1987). Familial pancreatic adenocarcinoma in three generations. A case report and a review of the literature. *Cancer*, 59(9), 1661–1664.
- Erlinger, S. (2000). Gallstones in obesity and weight loss. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 12(12), 1347–1352. <https://doi.org/10.1097/00042737-200012120-00015>
- Gaines, P. A., & Sampson, M. A. (1989). The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination. *The British Journal of Radiology*, 62(736), 335–337. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-62-736-335>
- Gerdes, B., Kress, R., Rieder, H., Sina-Frey, M., Przypadlo, E., Barth, P., Rehder, H., Hahn, S. A., Schmiegeler, W., Rothmund, M., Ziegler, A., & Bartsch, D. K. (2002). Familiäres Pankreaskarzinom—Studienkonzept einer Nationalen

- Fallsammlung mit Früherkennungsprogramm für Hochrisikopersonen [Familial pancreatic cancer—concept for study of the National Case Collection and early diagnosis program for high risk people]. *Zeitschrift für arztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*, 96(4), 251–255.
- Giardiello, F. M., Welsh, S. B., Hamilton, S. R., Offerhaus, G. J., Gittelsohn, A. M., Booker, S. V., Krush, A. J., Yardley, J. H., & Luk, G. D. (1987). Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 316(24), 1511–1514. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706113162404>
- Goggins, M., Overbeek, K. A., Brand, R., Syngal, S., Del Chiaro, M., Bartsch, D. K., Bassi, C., Carrato, A., Farrell, J., Fishman, E. K., Fockens, P., Gress, T. M., van Hooft, J. E., Hruban, R. H., Kastrinos, F., Klein, A., Lennon, A. M., Lucas, A., Park, W., . . . Bruno, M. (2020). Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: Updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*, 69(1), 7–17. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>
- Gore, R. M., Pickhardt, P. J., Morteale, K. J., Fishman, E. K., Horowitz, J. M., Fimmel, C. J., Talamonti, M. S., Berland, L. L., & Pandharipande, P. V. (2017). Management of Incidental Liver Lesions on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 14(11), 1429–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.07.018>
- Grover, S., & Syngal, S. (2010). Hereditary pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 139(4), 1076-80, 1080.e1-2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.08.012>
- Gudbjartsson, T., Thoroddsen, A., Petursdottir, V., Hardarson, S., Magnusson, J., & Einarsson, G. V. (2005). Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: Results of population-based study of 701 patients. *Urology*, 66(6), 1186–1191. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.009>
- Guðmundsson, E., Hellborg, H., Lundstam, S., Erikson, S., & Ljungberg, B. (2011). Metastatic potential in renal cell carcinomas ≤7 cm: Swedish Kidney Cancer Quality Register data. *European Urology*, 60(5), 975–982. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.029>

- Hahn, S. A., Greenhalf, B., Ellis, I., Sina-Frey, M., Rieder, H., Korte, B., Gerdes, B., Kress, R., Ziegler, A., Raeburn, J. A., Campra, D., Grützmann, R., Rehder, H., Rothmund, M., Schmiegel, W., Neoptolemos, J. P., & Bartsch, D. K. (2003). Brca2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(3), 214–221. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.3.214>
- Harinck, F., Kluijt, I., van Mil, S. E., Waisfisz, Q., van Os, T. A. M., Aalfs, C. M., Wagner, A., Olderode-Berends, M., Sijmons, R. H., Kuipers, E. J., Poley, J.-W., Fockens, P., & Bruno, M. J. (2012). Routine testing for PALB2 mutations in familial pancreatic cancer families and breast cancer families with pancreatic cancer is not indicated. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 20(5), 577–579. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.226>
- Hegenscheid, K., Seipel, R., Schmidt, C. O., Völzke, H., Kühn, J.-P., Biffar, R., Kroemer, H. K., Hosten, N., & Puls, R. (2013). Potentially relevant incidental findings on research whole-body MRI in the general adult population: Frequencies and management. *European Radiology*, 23(3), 816–826. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2636-6>
- Herts, B. R., Silverman, S. G., Hindman, N. M., Uzzo, R. G., Hartman, R. P., Israel, G. M., Baumgarten, D. A., Berland, L. L., & Pandharipande, P. V. (2018). Management of the Incidental Renal Mass on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 15(2), 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.04.028>
- Hollingsworth, J. M., Miller, D. C., Daignault, S., & Hollenbeck, B. K. (2006). Rising incidence of small renal masses: A need to reassess treatment effect. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(18), 1331–1334. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj362>
- Horta, G., López, M., Dotte, A., Cordero, J., Chesta, C., Castro, A., Palavecino, P., & Poniachik, J. (2015). Lesiones focales hepáticas benignas: un hallazgo frecuente a la tomografía computada [Benign focal liver lesions detected by computed tomography: Review of 1,184 examinations]. *Revista medica de Chile*, 143(2), 197–202. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000200007>

- Hruban, R. H., Petersen, G. M., Goggins, M., Tersmette, A. C., Offerhaus, G. J., Falatko, F., Yeo, C. J., & Kern, S. E. (1999). Familial pancreatic cancer. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 10 Suppl 4, 69–73.
- Hruban, R. H., Petersen, G. M., Ha, P. K., & Kern, S. E. (1998). Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 7(1), 1–23.
- Hruban, R. H., Canto, M., Goggins, M., Schulick, R., & Klein, A. P. (2010). Update on Familial Pancreatic Cancer+. *Advances in Surgery*, 44, 293–311.
- Hyun, J. J., & Bak, Y.-T. (2011). Clinical significance of hiatal hernia. *Gut and Liver*, 5(3), 267–277. <https://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.3.267>
- Ibrahim, I. S., Brückner, C., Carrato, A., Earl, J., Inderson, A., Vos Tot Nederveen Cappel, W. H. de, Mintziras, I., Matthäi, E., Figiel, J., Wasser, M., Moreau, H., Bonsing, B., Slater, E. P., Bartsch, D. K., & Vasen, H. F. (2019). Incidental findings in pancreas screening programs for high-risk individuals: Results from three European expert centers. *United European Gastroenterology Journal*, 7(5), 682–688. <https://doi.org/10.1177/2050640619841989>
- Ibrahim, I. S., Wasser, M. N., Wu, Y., Inderson, A., Vos Tot Nederveen Cappel, W. H. de, Morreau, H., Hes, F. J., Veenendaal, R. A., Putter, H., Feshtali, S., van Mil, A. M., Gruis, N. A., Tollenaar, R. A., Bergman, W., Bonsing, B. A., & Vasen, H. F. A. (2018). High Growth Rate of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in CDKN2A-p16-Leiden Mutation Carriers. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 11(9), 551–556. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0035>
- Jenne, D. E., Reimann, H., Nezu, J., Friedel, W., Loff, S., Jeschke, R., Müller, O., Back, W., & Zimmer, M. (1998). Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nature Genetics*, 18(1), 38–43. <https://doi.org/10.1038/ng0198-38>
- Jones, S., Hruban, R. H., Kamiyama, M., Borges, M., Zhang, X., Parsons, D. W., Lin, J. C.-H., Palmisano, E., Brune, K., Jaffee, E. M., Iacobuzio-Donahue, C. A.,



- Maitra, A., Parmigiani, G., Kern, S. E., Velculescu, V. E., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., Eshleman, J. R., Goggins, M., & Klein, A. P. (2009). Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5924), 217. <https://doi.org/10.1126/science.1171202>
- Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Autoren, 2. w., Meisegeier, S., Franke, M., & Werth, K. (2017). *Krebs in Deutschland für 2013/2014* (11. Ausgabe).
- Kaltenbach, T. E.-M., Engler, P., Kratzer, W., Oeztuerk, S., Seufferlein, T., Haenle, M. M., & Graeter, T. (2016). Prevalence of benign focal liver lesions: Ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdominal Radiology*, 41, 25–32. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0605-7>
- Kastrinos, F., Mukherjee, B., Tayob, N., Wang, F., Sparr, J., Raymond, V. M., Bandipalliam, P., Stoffel, E. M., Gruber, S. B., & Syngal, S. (2009). Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA*, 302(16), 1790–1795. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1529>
- Klein, A. P., Beaty, T. H., Bailey-Wilson, J. E., Brune, K. A., Hruban, R. H., & Petersen, G. M. (2002). Evidence for a major gene influencing risk of pancreatic cancer. *Genetic Epidemiology*, 23(2), 133–149. <https://doi.org/10.1002/gepi.1102>
- Klein, A. P., Borges, M., Griffith, M., Brune, K., Hong, S.-M., Omura, N., Hruban, R. H., & Goggins, M. (2009). Absence of deleterious palladin mutations in patients with familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(4), 1328–1330. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0056>
- Klein, A. P., Brune, K. A., Petersen, G. M., Goggins, M., Tersmette, A. C., Offerhaus, G. J. A., Griffin, C., Cameron, J. L., Yeo, C. J., Kern, S., & Hruban, R. H. (2004). Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds. *Cancer Research*, 64(7), 2634–2638. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3823>

- Koch-Institut, R., & Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V. (2019). Krebs in Deutschland 2015/2016. Advance online publication. <https://doi.org/10.25646/5977>
- Langer, P., Kann, P. H., Fendrich, V., Habbe, N., Schneider, M., Sina, M., Slater, E. P., Heverhagen, J. T., Gress, T. M., Rothmund, M., & Bartsch, D. K. (2009). Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut*, *58*(10), 1410–1418. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.171611>
- Laucks, S. P., & McLachlan, M. S. (1981). Aging and simple cysts of the kidney. *The British Journal of Radiology*, *54*(637), 12–14. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-54-637-12>
- Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., DiMagno, E. P., Elitsur, Y., Gates, L. K., Perrault, J., & Whitcomb, D. C. (1997). Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*, *89*(6), 442–446. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.6.442>
- Lynch, H. T., Fitzsimmons, M. L., Smyrk, T. C., Lanspa, S. J., Watson, P., McClellan, J., & Lynch, J. F. (1990). Familial pancreatic cancer: Clinicopathologic study of 18 nuclear families. *The American Journal of Gastroenterology*, *85*(1), 54–60.
- MacDermott, R. P., & Kramer, P. (1973). Adenocarcinoma of the pancreas in four siblings. *Gastroenterology*, *65*(1), 137–139.
- Maisonneuve, P., Marshall, B. C., & Lowenfels, A. B. (2007). Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. *Gut*, *56*(9), 1327–1328. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.125278>
- Mathieu, D., Vilgrain, V., Mahfouz, A. E., Anglade, M. C., Vullierme, M. P., & Denys, A. (1997). Benign liver tumors. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, *5*(2), 255–288.
- Mayo-Smith, W. W., Song, J. H., Boland, G. L., Francis, I. R., Israel, G. M., Mazzaglia, P. J., Berland, L. L., & Pandharipande, P. V. (2017). Management of

- Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, 14(8), 1038–1044. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.05.001>
- McFaul, C. D., Greenhalf, W., Earl, J., Howes, N., Neoptolemos, J. P., Kress, R., Sina-Frey, M., Rieder, H., Hahn, S., & Bartsch, D. K. (2006). Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut*, 55(2), 252–258. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.065045>
- Mevorach, R. A., Segal, A. J., Tersegno, M. E., & Frank, I. N. (1992). Renal cell carcinoma: incidental diagnosis and natural history: review of 235 cases. *Urology*, 39(6), 519–522. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(92\)90006-I](https://doi.org/10.1016/0090-4295(92)90006-I)
- Miller, F. G., Mello, M. M., & Joffe, S. (2008). Incidental findings in human subjects research: What do investigators owe research participants? *The Journal of Law, Medicine & Ethics : A Journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics*, 36(2), 271-9, 211. <https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2008.00269.x>
- Moran, A., O'Hara, C., Khan, S., Shack, L., Woodward, E., Maher, E. R., Laloo, F., & Evans, D. G. R. (2012). Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Familial Cancer*, 11(2), 235–242. <https://doi.org/10.1007/s10689-011-9506-2>
- Morin, S. H. X., Cobbald, J. F. L., Lim, A. K. P., Eliahoo, J., Thomas, E. L., Mehta, S. R., Durighel, G., Fitzpatrick, J., Bell, J. D., & Taylor-Robinson, S. D. (2009). Incidental findings in healthy control research subjects using whole-body MRI. *European Journal of Radiology*, 72(3), 529–533. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.08.006>
- Mortelé, K. J., & Ros, P. R. (2001). Cystic focal liver lesions in the adult: Differential CT and MR imaging features. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 21(4), 895–910. <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01jl16895>
- Nakano, E., Iwasaki, A., Seguchi, T., Kokado, Y., Yoshioka, T., Sugao, H., & Koide, T. (1992). Incidentally diagnosed renal cell carcinoma. *European Urology*, 21(4), 294–298. <https://doi.org/10.1159/000474860>

- Pogue-Geile, K. L., Chen, R., Bronner, M. P., Crnogorac-Jurcevic, T., Moyes, K. W., Downen, S., Otey, C. A., Crispin, D. A., George, R. D., Whitcomb, D. C., & Brentnall, T. A. (2006). Palladin Mutation Causes Familial Pancreatic Cancer and Suggests a New Cancer Mechanism. *PLoS Medicine*, 3(12).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030516>
- Poruk, K. E., Firpo, M. A., Adler, D. G., & Mulvihill, S. J. (2013). Screening for pancreatic cancer: Why, how, and who? *Annals of Surgery*, 257(1), 17–26.  
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31825ffbf6>
- Reimer, R. R., Fraumeni, J. F., Ozols, R. F., & Bender, R. (1977). Pancreatic cancer in father and son. *Lancet (London, England)*, 1(8017), 911.
- Revelli, M., Furnari, M., Bacigalupo, L., Paparo, F., Astengo, D., Savarino, E., & Rollandi, G. A. (2015). Incidental physiological sliding hiatal hernia: A single center comparison study between CT with water enema and CT colonography. *La Radiologia Medica*, 120(8), 683–689. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0515-3>
- Roberts, N. J., Jiao, Y., Yu, J., Kopelovich, L., Petersen, G. M., Bondy, M. L., Gallinger, S., Schwartz, A. G., Syngal, S., Cote, M. L., Axilbund, J., Schulick, R., Ali, S. Z., Eshleman, J. R., Velculescu, V. E., Goggins, M., Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Hruban, R. H., . . . Klein, A. P. (2012). ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discovery*, 2(1), 41–46.  
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0194>
- Roberts, N. J., Norris, A. L., Petersen, G. M., Bondy, M. L., Brand, R., Gallinger, S., Kurtz, R. C., Olson, S. H., Rustgi, A. K., Schwartz, A. G., Stoffel, E., Syngal, S., Zogopoulos, G., Ali, S. Z., Axilbund, J., Chaffee, K. G., Chen, Y.-C., Cote, M. L., Childs, E. J., . . . Klein, A. P. (2015). Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. *Cancer Discovery*, 6(2), 166–175. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0402>
- Sand, K. E., Hjelte, K. M., Rogde, Å. J., Gudbrandsdottir, G., Bostad, L., & Beisland, C. (2013). Incidentally detected renal cell carcinomas are highly associated with comorbidity and mortality unrelated to renal cell carcinoma.

*Scandinavian Journal of Urology*, 47(6), 462–471.

<https://doi.org/10.3109/21681805.2013.777364>

- Schmidt, C. O., Hegenscheid, K., Erdmann, P., Kohlmann, T., Langanke, M., Völzke, H., Puls, R., Assel, H., Biffar, R., & Grabe, H. J. (2013). Psychosocial consequences and severity of disclosed incidental findings from whole-body MRI in a general population study. *European Radiology*, 23(5), 1343–1351. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2723-8>
- Schneider, R., Slater, E. P., Sina, M., Habbe, N., Fendrich, V., Matthäi, E., Langer, P., & Bartsch, D. K. (2011). German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Familial Cancer*, 10(2), 323–330. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9414-x>
- Sheybani, A., Gaba, R. C., Lokken, R. P., Berggruen, S. M., & Mar, W. A. (2017). Liver Masses: What Physicians Need to Know About Ordering and Interpreting Liver Imaging. *Current Gastroenterology Reports*, 19(11), 58. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0596-3>
- Shi, C., Klein, A. P., Goggins, M., Maitra, A., Canto, M., Ali, S., Schulick, R., Palmisano, E., & Hruban, R. H. (2009). Increased Prevalence of Precursor Lesions in Familial Pancreatic Cancer Patients. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 15(24), 7737–7743. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0004>
- Slater, E. P., Langer, P., Niemczyk, E., Strauch, K., Butler, J., Habbe, N., Neoptolemos, J. P., Greenhalf, W., & Bartsch, D. K. (2010). Palb2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clinical Genetics*, 78(5), 490–494. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01425.x>
- Slater, E., Amrillaeva, V., Fendrich, V., Bartsch, D., Earl, J., Vitone, L. J., Neoptolemos, J. P., & Greenhalf, W. (2007). Palladin Mutation Causes Familial Pancreatic Cancer: Absence in European Families. *PLoS Medicine*, 4(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040164>
- Slater, E. P., Langer, P., Fendrich, V., Habbe, N., Chaloupka, B., Matthäi, E., Sina, M., Hahn, S. A., & Bartsch, D. K. (2010). Prevalence of BRCA2 and CDKN2a

- mutations in German familial pancreatic cancer families. *Familial Cancer*, 9(3), 335–343. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9329-6>
- Struewing, J. P., Hartge, P., Wacholder, S., Baker, S. M., Berlin, M., McAdams, M., Timmerman, M. M., Brody, L. C., & Tucker, M. A. (1997). The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *The New England Journal of Medicine*, 336(20), 1401–1408. <https://doi.org/10.1056/NEJM199705153362001>
- Suher, M., Koc, E., & Bayrak, G. (2006). Simple renal cyst prevalence in internal medicine department and concomitant diseases. *Renal Failure*, 28(2), 149–152. <https://doi.org/10.1080/08860220500530841>
- Tada, S., Yamagishi, J., Kobayashi, H., Hata, Y., & Kobari, T. (1983). The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clinical Radiology*, 34(4), 437–439. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(83\)80238-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(83)80238-4)
- Terada, N., Arai, Y., Kinukawa, N., Yoshimura, K., & Terai, A. (2004). Risk factors for renal cysts. *BJU International*, 93(9), 1300–1302. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04844.x>
- Thompson, D., & Easton, D. F. (2002). Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(18), 1358–1365.
- Tsui, K.-H., Shvarts, O., Smith, R. B., Figlin, R., Kernion, J. B. de, & Belldegrun, A. (2000). Renal Cell Carcinoma: Prognostic Significance of Incidentally Detected Tumors. *Journal of Urology*, 163(2), 426–430. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67892-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67892-5)
- Ulus, S., Suleyman, E., Ozcan, U. A., & Karaarslan, E. (2016). Whole-Body MRI Screening in Asymptomatic Subjects; Preliminary Experience and Long-Term Follow-Up Findings. *Polish Journal of Radiology*, 81, 407–414. <https://doi.org/10.12659/PJR.897570>
- van Asperen, C. J., Brohet, R. M., Meijers-Heijboer, E. J., Hoogerbrugge, N., Verhoef, S., Vasen, H. F. A., Ausems, M. G. E. M., Menko, F. H., Gomez Garcia, E. B., Klijn, J. G. M., Hogervorst, F. B. L., van Houtwelingen, J. C., van't Veer, L. J., Rookus, M. A., & van Leeuwen, F. E. (2005). Cancer risks in BRCA2

- families: Estimates for sites other than breast and ovary. *Journal of Medical Genetics*, 42(9), 711–719. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.028829>
- Vasen, H. F., Gruis, N. A., Frants, R. R., van der Velden, P. A., Hille, E. T., & Bergman, W. (2000). Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *International Journal of Cancer*, 87(6), 809–811.
- Wang, W., Chen, S., Brune, K. A., Hruban, R. H., Parmigiani, G., & Klein, A. P. (2007). Pancpro: Risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(11), 1417–1422. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2452>
- Welch, H. G., & Black, W. C. (2010). Overdiagnosis in cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(9), 605–613. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>
- Whelan, T. F. (2010). Guidelines on the management of renal cyst disease. *Canadian Urological Association Journal = Journal De L'association Des Urologues Du Canada*, 4(2), 98–99. <https://doi.org/10.5489/cuaj.10023>
- Whitcomb, D. C., Gorry, M. C., Preston, R. A., Furey, W., Sossenheimer, M. J., Ulrich, C. D., Martin, S. P., Gates, L. K., Amann, S. T., Toskes, P. P., Liddle, R., McGrath, K., Uomo, G., Post, J. C., & Ehrlich, G. D. (1996). Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genetics*, 14(2), 141–145. <https://doi.org/10.1038/ng1096-141>
- Witt, H., Luck, W., Hennies, H. C., Classen, M., Kage, A., Lass, U., Landt, O., & Becker, M. (2000). Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genetics*, 25(2), 213–216. <https://doi.org/10.1038/76088>
- Wolf, S. M., Lawrenz, F. P., Nelson, C. A., Kahn, J. P., Cho, M. K., Clayton, E. W., Fletcher, J. G., Georgieff, M. K., Hammerschmidt, D., Hudson, K., Illes, J., Kapur, V., Keane, M. A., Koenig, B. A., Leroy, B. S., McFarland, E. G., Paradise, J., Parker, L. S., Terry, S. F., . . . Wilfond, B. S. (2008). Managing incidental findings in human subjects research: Analysis and recommendations. *The*

- Journal of Law, Medicine & Ethics : A Journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics*, 36(2), 219-48, 211. <https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2008.00266.x>
- [www.acr.org](http://www.acr.org). <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Incidental-Findings> (vom 07.12.2019)
- [www.jacr.org](http://www.jacr.org). [https://www.jacr.org/content/incidental\\_findings](https://www.jacr.org/content/incidental_findings) (vom 07.12.2019)
- [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de).  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruese\\_nkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruese_nkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html) (vom 01.02.2019)
- Yu, H.-X., Han, C.-S., Xue, J.-R., Han, Z.-F., & Xin, H. (2018). Esophageal hiatal hernia: Risk, diagnosis and management. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 12(4), 319–329. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1441711>
- Zhan, W., Shelton, C. A., Greer, P. J., Brand, R. E., & Whitcomb, D. C. (2018). Germline Variants and Risk for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Emerging Concepts. *Pancreas*, 47(8), 924–936.  
<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001136>
- Zhen, D. B., Rabe, K. G., Gallinger, S., Syngal, S., Schwartz, A. G., Goggins, M. G., Hruban, R. H., Cote, M. L., McWilliams, R. R., Roberts, N. J., Cannon-Albright, L. A., Li, D., Moyes, K., Wenstrup, R. J., Hartman, A.-R., Seminara, D., Klein, A. P., & Petersen, G. M. (2015). Brca1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: A PACGENE study. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 17(7), 569–577. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>




## 8. Anhang

### 8.1. PDF der zugehörigen Publikation

Original Article

# Incidental findings in pancreas screening programs for high-risk individuals: Results from three European expert centers


Isaura S Ibrahim<sup>1</sup> , Catharina Brückner<sup>2</sup>, Alfredo Carrato<sup>3</sup>, Julie Earl<sup>3</sup>, Akin Inderson<sup>1</sup>, Wouter H de Vos tot Nederveen Cappel<sup>4</sup>, Ioannis Mintziras<sup>2</sup>, Elvira Matthäi<sup>5</sup>, Jens Figiel<sup>5</sup>, Martin Wasser<sup>6</sup>, Hans Moreau<sup>7</sup>, Bert Bonsing<sup>8</sup>, Emily P Slater<sup>2</sup>, Detlef K Bartsch<sup>2</sup> and Hans FA Vasen<sup>1</sup>

UNITED EUROPEAN  
GASTROENTEROLOGY

# ueg journal

United European Gastroenterology Journal  
2019, Vol. 7(5) 682–688  
© Author(s) 2019

Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/2050640619841989  
journals.sagepub.com/home/ueg

 SAGE

#### Abstract

**Background:** Widespread abdominal imaging has led to a substantial increase in the detection of incidentalomas. Currently, an increasing number of centers offer surveillance of the pancreas to individuals at high risk (IARs) of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC).

**Objective:** The aims of this study were to evaluate the frequency and type of incidental findings in a magnetic resonance imaging (MRI)-based surveillance program for IARs for PDAC, and to discuss the benefit of detecting these lesions.

**Methods:** The outcome of MRI screening was reviewed in 568 individuals from three long-term pancreas surveillance programs conducted at three large European expert centers. All MRIs were studied in detail for the presence of incidental lesions.

**Results:** The most common lesions were liver cysts, renal cysts and liver hemangioma, which together comprised 75% of all lesions. Only five (0.9%) patients underwent surgery for a benign lesion. Cancer was detected in 11 patients (1.9%); early detection of tumors was beneficial in at least five cases.

**Conclusion:** The present study demonstrates that extrapancreatic incidentaloma is a common finding in IARs for PDAC, but rarely requires additional treatment. *CDKN2A-p16-Leiden* mutation carriers were the only patient group found to harbor a substantial number of cancers, and detection resulted in benefit in several cases.

#### Keywords

High-risk individuals, genetic predisposition, incidental findings, incidentaloma, PDAC, screening, surveillance

Received: 26 September 2018; accepted: 11 March 2019

#### Introduction

The widespread use of magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) has led to a substantial increase in the detection of incidental findings, more commonly referred to as incidentalomas. The most frequent and extensively described incidentalomas found with abdominal imaging are adrenal masses, liver cysts and renal cysts. The clinical

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands

<sup>2</sup>Department of Radiology, University Hospital Marburg, Marburg, Germany

<sup>3</sup>Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

<sup>4</sup>Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

<sup>5</sup>Department of Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

D.K.B. and H.F.A.V. share senior authorship of this work.

#### Corresponding author:

Isaura S Ibrahim, Leiden University Medical Center, Department of Gastroenterology & Hepatology, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, The Netherlands.

Email: i.s.ibrahim@lumc.nl

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology & Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

<sup>2</sup>Department of Visceral-, Thoracic- and Vascular Surgery, University Hospital Marburg, Marburg, Germany

<sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain

significance of these lesions is often unknown. The management of an incidentaloma depends on the site, size and type of the lesion. Several guidelines have been published with detailed recommendations for management of these lesions.<sup>1-5</sup> Experience has shown that with additional imaging and subsequent surgical intervention, most lesions prove to be benign. Currently, an increasing number of centers offer surveillance of the pancreas to individuals at high risk (IARs) of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), usually involving MRI and/or endoscopic ultrasonography (EUS).<sup>6-9</sup> These IARs can be subdivided into two groups: (1) patients with an underlying gene defect associated with a high risk of PDAC, most commonly *BRCA2* or *CDKN2A* mutations, and (2) patients with a positive family history of PDAC, also known as familial pancreatic cancer (FPC). Detection of extrapancreatic incidental lesions in these high-risk groups may offer benefit if the lesion is (pre)malignant. However, if only benign lesions are found, additional imaging and surgical intervention might be a burden, especially in high-risk groups that already undergo surveillance for multiple cancers.

In the present study, we evaluated the frequency of extrapancreatic incidentalomas in large, long-term, prospective surveillance programs for PDAC at three European expert centers. The aims of this study were (1) to evaluate the occurrence and type of extrapancreatic incidental findings in these surveillance programs, and (2) to assess the benefit of detecting these lesions.

## Methods

The current study was made possible through the collaboration of three tertiary referral centers: the Department of Surgery at Philipps University in Marburg, Germany, the Department of Medical Oncology at Ramon y Cajal University Hospital in Madrid, Spain, and the Department of Gastroenterology & Hepatology at Leiden University Medical Center in Leiden, The Netherlands. The study design was a retrospective evaluation of an ongoing prospective follow-up study.<sup>7,8,10</sup> In Leiden, a surveillance program was initiated for carriers of a *CDKN2A-p16-Leiden* mutation in the year 2000. In Marburg a similar program was introduced, mainly for families with FPC, in 2002. In 2010 a surveillance program was initiated in Madrid for various high-risk groups. The surveillance tools included MRI and EUS of the pancreas. The total number of individuals, the characteristics of the various high-risk groups and the surveillance methods implemented at each center are summarized in Table 1.

All MRIs were studied in detail for the presence of incidental findings including cysts, solid lesions, focal nodular hyperplasia (FNH), hemangioma and cancers. For all patients with an incidental lesion, further information was collected on whether additional imaging, intervention or surgery was performed. The observation time was from the start of a screening program up to 1 January 2018. The study was approved by the ethics committees of the respective centers.

**Table 1.** Characteristics of participants (*n*=568) in pancreas surveillance programs in three European expert centers.

	Leiden	Madrid	Marburg
Year started surveillance	2000	2010	2002
FPC	-	52	240
FDR with PC < 50	-	5	-
HBOC	-	19	-
<i>BRCA1</i> or 2 mutation carrier	-	1	14
Lynch syndrome	-	1	-
Familial adenomatous polyposis	-	-	1
<i>STK11</i> -mutation	-	-	2
<i>CDKN2A-p16-Leiden</i> mutation	217	2	4
<i>PALB2</i> -mutation	-	-	7
FPC/Lynch Syndrome/HBOC	-	1	-
FPC/HBOC	-	2	-
Surveillance protocol	MRI with optional EUS since 2012	Annual MRI and EUS	Annual MRI and EUS every three years
Total number of IARs	217	83	268

EUS: endoscopic ultrasound; FDR: first-degree relative; FPC: familial pancreatic cancer; HBOC: hereditary breast ovarian cancer; IARs: individuals at high risk; MRI: magnetic resonance imaging; PC: pancreatic cancer.

Oral or written informed consent was received from all patients. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

## Results

### Leiden, the Netherlands

Of the 217 IARs under surveillance in Leiden during the study period, 214 were carriers of a *CDKN2A-p16-Leiden* mutation while three had a pathogenic variant in *CDKN2A*. Ninety-four were male (43.3%) and 123 (56.7%) female. The mean age at start of surveillance was 51.5 years (range, 36.2–72.2 years), with a median follow-up time of 4.7 years (range, 0.0–16.9 years). A total of 117 extrapancreatic findings were observed, most frequently in the liver, including cysts (29%), adenoma/FNH (9%) and hemangioma (21%) (Table 2). One patient underwent an additional ultrasonography and a fine-needle aspiration–biopsy because of a suspected lesion in the liver that proved to be an FNH.

Incidentalomas in the adrenal glands (adrenaloma) were identified in 12 cases (10.3%). In two of the 12 cases the lesion was removed during pancreatic surgery for a solid lesion. The first patient was a 40-year-old homozygote *p16-Leiden* carrier with a solid lesion in the uncinate process of the pancreas, together with a mass in the right adrenal gland detected on the first MRI. CT confirmed both lesions and defined the adrenal mass as an adrenaloma of 3.5 cm. A pancreaticoduodenectomy was performed and the adrenal mass was resected. Pathological examination revealed a PDAC and an adrenal adenoma without evidence of malignancy.

The second patient was a 66-year-old woman who came for her first MRI scan. The MRI showed a mass

in the adrenal gland of 2.4 cm, together with a 1 cm hypovascular mass in the uncinate process. Subsequent CT confirmed both lesions but could not define the adrenal mass. The patient underwent a pancreaticoduodenectomy and an adrenalectomy. Pathological examination showed an intraductal papillary mucinous neoplasm with low-grade dysplasia, and an adrenaloma of 2.4 cm with adrenocortical hyperplasia.

Other frequently detected lesions are shown in Table 2. In seven cases (3.2%) various cancers were found outside the pancreas including two renal cell carcinomas, one colorectal cancer (CRC), a neuroendocrine carcinoma in the liver, a stromal tumor in the stomach and metastases of breast cancer and melanoma. Details of these findings are summarized in Table 3. In four of these patients the early detection of cancer was beneficial.

### Madrid, Spain

Eighty-three IARs were under surveillance, consisting of 37 men (44.6%) and 46 women (55.4%). The analyzed cohort included a number of high-risk groups. Forty-two belonged to FPC families, five individuals had a first-degree relative with PDAC younger than 50 years, 19 belonged to a hereditary breast ovarian cancer (HBOC) family, one individual was a *BRCA2* carrier, one belonged to a Lynch syndrome family, two had a *CDKN2A-p16-Leiden* mutation, one belonged to a family with evidence of combined FPC, Lynch syndrome and HBOC, and two belonged to a family with mixed FPC/HBOC. The mean age at start of surveillance was 50 years (range, 29–81 years), with a median follow-up time of 2.9 years (range, 0.1–6.7 years). In total, 122 incidental lesions were detected in 83 individuals (Table 2). Liver cysts (29.5%) were the most commonly found lesions and renal cysts were the second most common finding (19.7%).

In none of the patients was surgical management required. There was one patient who required additional imaging after a solid renal tumor was found (0.8%), but the lesion was characterized as an angioliopoma.

### Marburg, Germany

Of the 268 IARs under surveillance in Marburg during the study, 109 were men (40.7%) and 159 were women (59.3%). Average age at start of screening was 48 years (range, 25–75 years) and the median follow-up time was three years (range, 0.1–14.6 years). The cohort included 240 individuals with FPC, four *BRCA1* mutation carriers, 10 *BRCA2* carriers, seven *PALB2* mutation carriers, four *CDKN2A/p16-Leiden* mutation carriers, two *STK11* mutation carriers and one patient with familial

**Table 2.** Total number of incidental extrapancreatic lesions in the three European cohorts.

Lesions	Leiden	Madrid	Marburg	Total (%)
Hemangioma liver	25	5	25	55 (12.0%)
Adenoma/FNH liver	10	-	3	13 (2.8%)
Cyst liver	34	36	100	170 (37.0%)
Cyst kidney	17	24	75	116 (25.3%)
Cyst breast	2	-	1	3 (0.7%)
Adrenal lesion	12	2	12	26 (5.7%)
Aortic aneurysm	3	-	-	3 (0.7%)
Cancer	7	-	4	11 (2.4%)
Other lesions	7	55	-	62 (13.5%)
Total number of lesions	117	122	220	459 (100%)

FNH: focal nodular hyperplasia.



Table 3. Characteristics of extrapancreatic cancers (or metastatic disease) detected by the Leiden program for PDAC.

Patient no.	M/F	Type of cancer (detected at first screening or during follow-up)	Age at diagnosis (y)	Year of diagnosis	Incidental MRI findings	Stage	Treatment	Status at 1 January 2018 (alive/dead/cause of death)
1	F	Metastases of BC (follow-up)	57	2011	Pleural effusion due to metastatic BC	Metastatic disease	Chemotherapy	Died 2015 of metastatic BC
2	F	Grawitz tumor (follow-up)	60	2014	Left lower kidney mass of 2.3 cm	Fuhrman grade 2, no metastasis, no angioinvasion, cutting edges free	Nephrectomy	Alive
3	M	NEC, primary site unknown (follow-up)	58	2016	Mass in left liver lobe of 53 mm	Metastasized NEC	No treatment possible	Died 2016 of aggressive NEC with metastases in adrenal gland, liver, lungs and bones
4	F	Tubulocystic renal cell carcinoma (first screening)	46	2016	Left kidney lesion with thick walls and septae of 3.4 cm	Grade 3	Nephrectomy	Alive
5	M	GIST (follow-up)	65	2016	Growth of a submucosal lesion in stomach	T2N0M0	Local wedge resection	Alive
6	M	Metastases of melanoma (follow-up)	59	2009	Ascites, peritoneal masses and two hypervascular lesions in liver	Metastatic disease	Chemotherapy	Died 2010, after initial good response on chemotherapy; developed secondary intradural metastases
7	M	Liver metastases of sigmoid carcinoma (follow-up)	56	2014	Two liver lesions	Liver metastases	Sigmoid resection and hepatectomy with neoadjuvant chemotherapy	Alive

BC: breast cancer; F: female; GIST: gastrointestinal stromal tumor; M: male; MRI: magnetic resonance imaging; NEC: neuroendocrine carcinoma; PDAC: pancreatic ductal adenocarcinoma; y: years.

adenomatous polyposis with PDAC. A total of 220 lesions were identified in the 268 patients (Table 2). The most common findings were cysts in the liver (45.5%) or kidney (34.1%). Adrenaloma were observed in 12 cases (5.4%). Liver cysts in two patients and a renal cyst in one patient (1.1% of all patients) required surgical removal.

Regarding the need for additional investigations, the two patients who had surgery for liver lesions had an additional contrast-enhanced ultrasonography. Another 47-year-old man had an additional gastroscopy because EUS gave a suspicion of a MALT (mucosa-associated lymphoma tissue) lymphoma, which was a peptic ulcer. In a 43-year-old woman, a mammography was performed because MRI showed contrast-enhancing lesions in both breasts. Mammography diagnosed fibroadenomas. In another 51-year-old female patient, a 53 × 50 mm solid liver lesion on MRI was further evaluated by contrast-enhanced ultrasonography, which confirmed a hemangioma.

Cancer was identified in four (1.5%) patients (Table 4). The first patient was a 55-year-old woman who underwent surgery for breast cancer in 2004. Undergoing screening for pancreatic cancer 12 years later, MRI revealed multiple lesions in the right ilium and lumbar spine that proved to be bone metastases of breast cancer.

The second patient was a 60-year-old woman undergoing MRI surveillance in 2011. The MRI showed a lesion in the liver, with cholestasis and periportal edema. This lesion turned out to be a bile duct carcinoma (Bismuth stage IIIa). The patient underwent extended liver resection but unfortunately died two weeks later of postoperative liver failure.

The third patient was a 48-year-old female patient who underwent surgery because of breast cancer in 2014. A year later the patient underwent pancreatic cancer screening. MRI showed multiple lesions of the thoracic and lumbar spine, which proved to be bone metastases of the breast cancer. One year later, liver metastases were detected. The patient is still alive.

The detection of the cancers (or metastatic cancers) by the PDAC screening program did not result in a cure for any of these three patients.

The fourth patient, a 52-year-old man, showed a 15 mm, partially cystic cortical lesion of the left kidney with thick walls. This lesion was resected and turned out to be a renal cell carcinoma. The patient is alive without evidence of disease at last follow-up.

## Discussion

The present study shows that MRI-based pancreas surveillance programs for PDAC result in the detection of

Table 4. Characteristics of extrapancreatic cancers (or metastatic disease) detected by the German program for PDAC.

Patient no.	M/F	Type of cancer (detected at screening or during follow-up)	Age at first diagnosis (y)	Date of diagnosis	MRI findings	Stage	Treatment	Status at 1 January 2018 (alive/dead/cause of death)
1	F	Multiple bone metastases of BC (follow-up)	55	BC 2004, metastases detected 2016	Contrast-enhancing lesions of right ilium and lumbar spine	Metastatic disease (add)	Chemotherapy	Alive with disease
2	F	Klatskin tumor (follow-up)	60	2011	Growing liver lesion, cholestasis, periportal edema	Bismuth IIIa	Trisectectomy	Died two weeks post-operatively of liver failure
3	F	Multiple liver and bone metastases of BC (first screening)	47	BC in 2014, metastases detected October 2015 (bone) and May 2016 (liver)	Multiple new and growing liver lesions, multiple new and growing lesions of thoracic and lumbar spine	Metastatic disease	Chemotherapy	Alive with disease
4	M	Renal cell carcinoma (first screening)	52	2015	Partially cystic cortical lesion of left kidney with thick walls (15 mm)	pT1a, N0, M0, L0, V0, G2, R0	Local resection	Alive without evidence of disease

BC: breast cancer; F: female; M: male; PDAC: pancreatic ductal adenocarcinoma; y: years.

a large number of incidental lesions. The most commonly found lesions were liver cysts, renal cysts and liver hemangioma, which together accounted for 74% of all incidental lesions, followed by adrenal incidentaloma in 6% of patients. Only five (0.9%) patients underwent surgery for a benign lesion: two patients for a liver cyst, one for a renal cyst and two for an adrenal incidentaloma.

Cancer was detected in 11 patients (1.9%), including seven *CDKN2A-p16-Leiden* mutation carriers, and metastatic disease was detected in six of the 11 patients. Early detection of tumors was beneficial in at least five of the patients.

Several studies have reported frequencies of incidental findings detected during abdominal imaging. One study reported the rate of incidental findings of whole-body MRI in 148 healthy control participants.<sup>11</sup> The most frequently found abnormalities were renal cysts (42.9%), gallstones (12.2%) and liver cysts/hemangioma (10.2%). In a similar study whole-body MRI was performed in 118 healthy individuals.<sup>12</sup> A total of 106 incidental lesions were found in the 83 individuals with an abnormality, the most common lesions being renal cysts (16.0%), liver hemangioma (12.3%) and liver cysts (11.3%). These findings are in agreement with our findings for benign lesions. However, the rate of incidentally detected cancers in the subgroup of *CDKN2A-p16-Leiden* mutation carriers was much higher.

What was the benefit of the detection of incidental lesions in our study? Although incidental findings were frequent, only 0.9% of the total group of IARs underwent a surgical intervention for a lesion, which was then found to be benign in all cases. A primary cancer, metastases of a previous cancer or a new cancer was detected in 1.9%. By contrast, in the Leiden cohort of *CDKN2A-p16-Leiden* mutation carriers, extrapancreatic cancer was detected in a substantial proportion of patients (seven patients out of 217 (3.2%)). The early detection of cancers in seven mutation carriers allowed curative resection of renal cancers in two patients, a gastric stromal tumor in one patient and colonic resection (and early start of chemotherapy) in one patient with CRC. In the German cohort, the detection of a renal cell carcinoma allowed curative resection. In addition, the identification of metastatic breast cancer in two patients allowed the early start of chemotherapy.

Strengths of the current study include the substantial size of the study group, the wide variation of high-risk groups and the long follow-up time. A possible limitation was that we are not informed about which definitions were used for a significant incidentaloma in the three expert centers and which guidelines for their management.

What are the clinical implications of our findings? First, it is important to inform all participants at the

start of the surveillance program about the possibility of detecting incidental lesions. Based on our findings, it might be explained to patients that lesions are almost always harmless and will not require additional treatment. However, carriers of a *CDKN2A-p16-Leiden* mutation should be told that cancer might be detected outside the pancreas in a small proportion of patients.

To improve the investigation of the pancreas, there is currently a trend toward restricting MRI scanning to the pancreas only. However, to avoid missing cancers located outside the pancreas in *CDKN2A-p16-Leiden* mutation carriers, MRI assessment should include at least one scan of all abdominal organs.

In summary, the present study demonstrates that incidentaloma is a common finding in IARs for PDAC, but rarely requires additional treatment. *CDKN2A-p16-Leiden* mutation carriers were the only patient group found to harbor a substantial number of cancers, and detection resulted in benefit in several cases.

#### Acknowledgments

We thank Prof A. Mahnen for reading the MRIs, and Thomas Gress, Christian Bauer and Tobias Grote for comparing EUS and MRI results. We are thankful for the grant support of the Deutsche Krebshilfe (no. 111092) and a generous donation from the Gauff-Foundation.

#### Declaration of conflicting interests

None declared.

#### Ethics approval

The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, and was approved by the ethics committees of the respective participating centers.


#### Funding

This work was supported by a grant from the Deutsche Krebshilfe (no. 111092) to DKB and EPS, and a donation from the Gauff-Foundation to DKB.

#### Informed consent

Oral or written informed consent was received from all patients.

#### ORCID iD

Isaura S Ibrahim  <http://orcid.org/0000-0002-6457-1502>

#### References

1. Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, et al. "Incidentaloma" of the liver: Management of a diagnostic and therapeutic dilemma. *HPB Surg* 2012; 2012: 891787.
2. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 894-904.

3. Whelan TF. Guidelines on the management of renal cyst disease. *Can Urol Assoc J* 2010; 4: 98–99.
4. Khalid A and Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2339–2349.
5. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Ultrasound Q* 2010; 26: 121–131.
6. Vasen HF, Wasser M, van Mil A, et al. Magnetic resonance imaging surveillance detects early-stage pancreatic cancer in carriers of a *p16-Leiden* mutation. *Gastroenterology* 2011; 140: 850–856.
7. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: Outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2010–2019.
8. Schneider R, Slater EP, Sina M, et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): Ten years experience. *Fam Cancer* 2011; 10: 323–330.
9. Mocci E, Guillen-Ponce C, Earl J, et al. PanGen-Fam: Spanish registry of hereditary pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1911–1917.
10. Langer P, Kann PH, Fendrich V, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut* 2009; 58: 1410–1418.
11. Morin SH, Cobbold JF, Lim AK, et al. Incidental findings in healthy control research subjects using whole-body MRI. *Eur J Radiol* 2009; 72: 529–533.
12. Ulus S, Suleyman E, Ozcan UA, et al. Whole-body MRI screening in asymptomatic subjects; preliminary experience and long-term follow-up findings. *Pol J Radiol* 2016; 81: 407–414.



## **8.2. Verzeichnis der akademischen LehrerInnen**

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer waren in Marburg:

### **Vorklinischer Studienabschnitt:**

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

### **Klinischer Studienabschnitt:**

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüscher, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiese, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwioerek



### **8.3. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. D. K. Bartsch danke ich für die Überlassung des Themas und die große Unterstützung beim Anfertigen dieser Arbeit. Ebenso danken möchte ich Dr. rer. nat. E. P. Slater, E. Matthäi und N. Gerke, sowie allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe FaPaCa für Ihre Vorarbeit und Hilfe bei der Datenerhebung- und erfassung. Ebenso danke ich den Kollegen und Kolleginnen der Klinik für Radiologie unter Leitung von Prof. Dr. med. A. H. Mahnken, ohne deren Befundung der MRT-Untersuchungen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Selbstverständlich danke ich ebenso den gastroenterologischen Kollegen, die die Endosonografien durchführten und befundeten.

Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen am FaPaCa-Screeningprogramm, die diese Studie erst ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, insbesondere meinen Eltern, Christine Höhn und Dr. Torsten Brückner, sowie meiner Schwester, Lisa Marie Brückner, die während der Arbeit an dieser Dissertation immer ein offenes Ohr für mich hatten. Außerdem danke ich Dr. Ulrike Brückner, die mit ihren vielen Ratschlägen maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten Jonas Engert, der mir immer unterstützend und motivierend zur Seite steht.